UNIVERSITE DE PARIS

Année 1966

FACULTE DE PHARMACIE

Série E - n° 147

THESES

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude L E V Y

1ère thèse : MODIFICATIONS DE L'EXCITABILITE MUSCULAIRE ET NEUROMUSCULAIRE SOUS DIVERSES INFLUENCES PHARMACODYNAMIQUES.

2e thèse : PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.

Soutenues le :

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER - Président

P. ROSSIGNOL - Examinateur

Y. COHEN - Examinateur

UNIVERSITE DE PARIS

Année 1966

FACULTE DE PHARMACIE

Série E - n° 147

THESES

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude L E V Y

1ère thèse : MODIFICATIONS DE L'EXCITABILITE MUSCULAIRE ET NEUROMUSCULAIRE SOUS DIVERSES INFLUENCES PHARMACODYNAMIQUES.

2e thèse : PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.

Soutenues le :

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER - Président

P. ROSSIGNOL - Examinateur

Y. COHEN - Examinateur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM.	G. VALETTE. O ✵. C. Q Ord. Nat. du Mérite	*Doyen*
	MM. JANOT. O ✵. C. Q.	*Assesseur*
	P. MALANGEAU. O. Q.	*Assesseur*
	L. RODINEAU. ✵ O. Q.	*Secrétaire Général*
Mme	S. FERRARI. Q.	*Attachée Principale*
	M. L. ESPINASSE. O. Q.	*Attachée*
M.	L. JEANDEL. O. Q.	*Attachée*
Mme	C. PEILLON.	*Attachée*
Mme	G. RENNETEAU.	*Attachée*
M.	A. BRENN. ✵.	*Attaché*
Mle	G. BIDEAU.	*Secrétaire*
Mme	S. CERTAIN. O. Q.	*Secrétaire*
	M. COUSIN.	*Secrétaire*
M.	A. DROUILLY. O. Q.	*Secrétaire*
Mme	T. ROUVEURE.	*Secrétaire*
Mme	L. WARNESSON. Q.	*Secrétaire*

DOYEN HONORAIRE

M.	R. FABRE. C ✵ C. Q.	*Membre de l'Institut*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	M. DELEPINE. C. ✵. C. Q	*Membre de l'Institut*
	L. LAUNOY. O. ✵. O. Q	
	P. FLEURY. O. ✵. C. Q	
	M. PICON. O. ✵. O. Q	
	C. BEDEL. ✵. O. Q	
	R. FABRE. C. ✵. C. Q	*Membre de l'Institut*

PROFESSEURS

MM.	M. M. JANOT. O .✻ .C .Q	*Pharmacie galénique (T)*
	G. VALETTE. C . ✻ . C . Q Ord. Nat. du Mérite	*Pharmacodynamie (T)*
	R. PARIS. ✻ .C .Q	*Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T)*
	M. GUILLOT. ✻ . O .Q	*Physique (T)*
	J.A. GAUTIER. ✻ . O .Q	*Chimie organique (T)*
Mle	S. LAMBIN. ✻ .O .Q	*Microbiologie (T)*
MM.	Y. RAOUL. ✻ .O .Q	*Physiologie (T)*
	J. COURTOIS. ✻ .O .Q	*Chimie biologique (T)*
	L. DOMANGE. ✻ .C .Q	*Chimie minérale (T)*
	P. CRETE. ✻ .O .Q	*Botanique (T)*
	R. TRUHAUT. O .✻ .O . Q	*Toxicologie et Hygiène industrielle (T)*
	A. MORETTE. ✻ . O . Q	*Hydrologie (T)*
	R. CAVIER. O . Q	*Parasitologie (T)*
	A. QUEVAUVILLER. ✻ . O . Q	*Hygiène et Education Sanitaire (T)*
	R. MOREAU. ✻ . O . Q	*Pharmacie chimique (T)*
	A. GERMAN. O . Q	*Virologie et Sérologie (T)*
	M. PIETTE. ✻ . O . Q	*Biologie sanguine (T)*
	P. MALANGEAU. O . Q	*Chimie analytique (T)*
	M. GIRARD. O . Q	*Biochimie appliquée (T)*
	G. DILLEMANN.....	*Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)*
	G. DEYSSON. O . Q	*Cytologie végétale (T)*
	J. FLAHAUT. Q	*Minéralogie (T)*
	C. BOUDENE.....	*Toxicologie et Hygiène industrielle (T)*
	J. RENAULT. Q.....	*Chimie organique (T)*
	A. LE HIR.....	*Pharmacie galénique*
	P. LARUELLE.....	*Physique*
	P. ROSSIGNOL.....	*Pharmacodynamie*
	A. MANGEOT. O . Q	*Pharmacie galénique industrielle*
	P. DELAVEAU.....	*Matière médicale*
	Y. COHEN.....	*Sciences naturelles*
	H. RENAULT.....	*Physique*
M.	R. BOURDON.....	*Chimie analytique*
M.	P. REYNAUD.....	*Sciences Physico-chimiques*

MAITRES DE CONFERENCES

	G. LE MOAN.....	*Sciences appliquées*
	C. PAOLETTI.....	*Sciences appliquées*
	J. POISSON.....	*Sciences naturelles*
	A. DESVIGNES. ✪.....	*Cryptogamie et technique bactériologique*
	F. PERCHERON.....	*Sciences appliquées*
	J. SAVEL.....	*Biologie animale*
	J. BORY. ✪.....	*Sciences naturelles*
	M. MIOCQUE.....	*Chimie organique*
	J. L. GUIGNARD.....	*Botanique générale*
	J. C. GOUNELLE.....	*Sciences naturelles*
	P. BINET.....	*Biologie animale et Zoologie*
	C. COMBET-FARNOUX.....	*Chimie organique*
Mme	M. PLAT.....	*Sciences appliquées*
MM.	E. DELACOUX.....	*Sciences physico-Chimiques*
	J. DIDRY (F.F.).....	*Mathématiques appliquées aux Sciences expérimentales*

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

Mme	J. BLANC (F.F.).....	*Chimie analyses (1re A. N)*
MM.	A. CARLIER (F.F.).....	*C.E.S. Pharmacie galénique Industrielle*
	J. CHARLES (F.F.).....	*Mathématiques*
	C. DAGRON (F.F.).....	*Chimie préparation (1re A. N)*
Mle	M. T. DECAUDIN (F.F.).....	*Biologie animale (3e A.).*
M.	C. DREUX (F.F.).....	*C.E.S. Electrochimie appliquée à l'analyse*
Mle	G. DUMANT (F.F.).....	*Chimie préparations (1re A. N)*
MM.	P. GEORGES (F.F.).....	*C.E.S. Parasitologie*
	P. GESTEAU. ✲ . O . ✪.....	*C.E.S. Biochimie*
Mle	M. J. GOURSAT (F.F.).....	*Chaire de botanique*
MM.	H. GUERIN. ✲ . O . ✪.....	*Biologie végétale (3e A)*
	M. GUERNET.....	*Chimie (2e et 3e années)*
	M. HAMON. (F.F.).....	*Chimie analyses (1re A. N)*
	J. HARISPE. ✲ O . ✪.....	*Chimie préparations (1re A)*
	G. HAZEBROUCQ (F.F.).....	*Physique*

M.	J. HENRY.....	*Chimie (4e Année)*
Mme	J. HUBERT.....	*C.E.S. Bactériologie*
Mme	M. J. HURON (F.F.).....	*Mathématiques*
M.	Y. LAROCHE.....	*Chaire de Physique*
Mle	Y. JUND.....	*C.E.S. Microbiologie*
M.	M. LEBOEUF (F.F.).....	*C.E.S. Pharmacotechnie*
Mme	N. LEGER (F.F.).....	*Zoologie*
M.	R. LELUC.....	*Microbiologie (4e A)*
M.	A. LEMONNIER.....	*Chimie analyses (2e et 3e A)*
Mme	S. LEMONTEY.....	*Chimie (4e A).*
Mle	M. LONGEVIALLE (F.F.).....	*Chaire de botanique*
Mle	S. LONGUEVALLE. ○ .Q	*Chimie examens*
MM.	J. MANDEREAU (F.F).....	*C.E.S. Pharmacotechnie*
	H. MARTIN FRERE (F.F.).....	*Chimie préparations (1re A)*
Mle	H. MORIN. ○ .Q	*C.E.S. Pharmacodynamie*
M.	H. MOSKOWITZ, (F.F.).....	*Chimie analyses (1re A N.)*
Mme	M. J. NOTTEGHEN (F.F.).....	*Zoologie*
MM.	NGUYEN PHU LICH.....	*C.E.S. Toxicologie*
	M. PARIS (F.F.).....	*C.E.S. Analyse appliquée au contrôle des médicaments (Biologie)*
	R. PERLES.....	*C.E.S. Biochimie*
	J. PESTIS (F.F.).....	*Biologie animale (2e A)*
	P. POULLAIN.....	*C.E.S. Hématologie*
	J. RIVET (F.F.).....	*Chaire de Physique*
Mme	M. ROBERT.....	*C.E.S. Sérologie*
Mle	A. ROLLEN. ✲ .○ .Q	*Biologie végétale (2e A)*
Mme	N. SALES (F.F.).....	*Biologie animale*
Mle	L. SEGUIN. ○ .Q (F.F.)	*C.E.S. Analyse appliquée au contrôle des médicaments (physico-chimie)*
Mme	M. SEILLER (F.F.).....	*Pharmacie galénique industrielle*
M.	J. YONGER (F.F.).....	*Chimie analyses (1re A)*

BIBLIOTHEQUE

Mle	Y. RUYSSEN. ✲ . ○ . Q	*Conservateur, chargée de la direction*
Mle	S. LAVAUD. ✲ . ○ . Q	*Conservateur*
Mme	G. KREHMER. ○ . Q	*Conservateur*
Mme	A. DESGRIPPES. ○ . Q	*Bibliothécaire*

- A la mémoire de ma Mère,

- A ma Femme,

- A mon Père,

- A mes Enfants.

En témoignage de ma très profonde affection.

- A ma Famille,

- A mes Amis.

A Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education
Sanitaire à la Faculté de Pharmacie
de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a confié le sujet de cette thèse
et nous a accordé avec la plus grande bien-
veillance le privilège de ses conseils et
directives.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL

Professeur à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

qui a bien voulu accepter de juger
ce travail.

En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Y. COHEN

Professeur à la Faculté de Pharmacie
de Paris.

qui a bien voulu faire partie de notre jury.

Avec tous nos remerciements.

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE - GENERALITES

I - Evolution du concept d'excitabilité -

II - Choix de l'expression d'excitabilité -

III - Rapports du potentiel de membrane avec l'excitabilité -

a) étude du potentiel de membrane

b) relations entre les caractères du stimulus et les propriétés électriques de la membrane

c) action comparée des médicaments sur l'excitabilité et la polarisation.

IV - Excitabilité et décours de l'excitation du nerf au muscle -
Etude des diverses structures

V - Excitabilité neuromusculaire ou musculaire -
Choix de la structure à stimuler

DEUXIEME PARTIE - TRAVAUX PERSONNELS

I - Conditions expérimentales -

II - Résultats -

A) Médicaments dépolarisants

B) Médicaments repolarisants

C) Antagonismes

CONCLUSIONS -

BIBLIOGRAPHIE -

INTRODUCTION

L'irritabilité de la matière vivante lui permet de maintenir son indépendance : en effet, l'excitation est le mécanisme par lequel l'information atteint l'organisme, est transférée par relais appropriés et enregistrée ou utilisée tout de suite; elle intervient dans la réaction de la cellule à l'environnement et dans les mécanismes régulateurs qui maintiennent la constance du milieu intérieur : clé de l'indépendance.

L'intégrité de la structure excitable est essentielle pour l'excitation. Ainsi nous voyons que l'irritabilité de la matière vivante ne doit pas être considérée comme une fin en soi, mais comme un moyen utilisé par l'organisme pour subsister, aussi fondamental que l'apport d'énergie, et c'est d'ailleurs un apport d'énergie qui permet le décours de l'excitation; on peut donc discerner dans la conception de l'irritabilité une notion quantitative, puisque celle-ci peut varier en fonction de l'importance du stimulus et de l'aptitude à transmettre les messages.

C'est à cette notion quantitative qu'il convient de réserver le nom d'excitabilité :

Il y a dans la notion d'excitabilité l'idée d'un seuil : c'est-à-dire que plus le stimulus liminaire est faible, plus le tissu interrogé est excitable. Il est évident que cette valeur de seuil s'exprime différemment selon la nature du stimulus utilisé : mécanique, chimique, électrique, etc... On a pu constater que le stimulus électrique est l'excitant de choix car, si l'on a bien choisi ses caractéristiques, il ne provoque pas de lésion du tissu irritable. Notons cependant qu'on peut se demander s'il constitue bien toujours le "stimulus adéquat" et ce surtout depuis l'avènement de la théorie humorale de la transmission. Ceci étant, les paramètres de l'excitation électrique ont été étudiés en détail : intensité du courant, temps

de passage, vitesse d'établissement, quantité d'électricité, énergie.

Diverses théories de l'excitabilité furent élaborées à partir de ces paramètres et si l'on consulte des ouvrages classiques de physiologie et de pharmacodynamie ou des publications récentes, on s'aperçoit que les auteurs utilisent ce terme d'excitabilité en s'appuyant sur des notions totalement différentes.

REGNIER et QUEVAUVILLER ont essayé de clarifier la notion en ce qui concerne le nerf et ont adopté la conception de LASSALLE qui admet que l'excitabilité peut être considérée comme l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation.

D'autre part les phénomènes de polarisation de la membrane, récemment éclaircis ont paru à beaucoup d'auteurs, reliés à l'excitabilité.

Sur la suggestion de Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER, nous avons tenté d'appliquer les conceptions de LASSALLE aux structures neuromusculaires et musculaires et ce en relation avec les modifications de la polarisation.

Nous allons donc dans ce travail exposer la façon dont a évolué le concept d'excitabilité et définir ce que représente pour nous l'excitabilité. Puis ayant examiné la nature des potentiels de membrane, nous étudierons les caractaristiques des différentes structures excitables et les moyens pratiques d'atteindre celles-ci.

Nous tenterons enfin au cours de l'examen de nos résultats expérimentaux, de comparer les modifications d'excitabilité et les modifications de la polarisation sous l'influence de diverses substances chimiques.

Avant d'aborder la présentation de ce travail, nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance aux membres de notre jury.

Notre Maître et Président de Thèse, Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER, nous a accueilli comme assistant pendant plusieurs années dans son laboratoire ; il nous a guidé avec sollicitude tout au long de ce travail. Qu'il veuille bien accepter le témoignage de notre sincère amitié et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL nous a toujours manifesté une bienveillante attention. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Y. COHEN a aimablement accepté de juger notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude.

Nous désirons également adresser nos remerciements à Monsieur le Professeur P. BENOIT, Professeur de Physiologie Générale à la Faculté des Sciences d'Orsay qui nous a reçu à plusieurs reprises dans son laboratoire et nous a conseillé avec bienveillance.

Nous voulons aussi remercier nos amis du laboratoire d'Hygiène :

Madame J. POTTIER

Mademoiselle G. SARRAZIN

Messieurs P. BOURRINET
J.P. FAUQUET
R. PODEVIN

qui nous ont entouré de leur sollicitude pendant la réalisation de ce travail,

Mademoiselle B. ALLOUCHE

qui a eu la tâche difficile de déchiffrer notre manuscrit pour le dactylographier.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I - EVOLUTION DU CONCEPT D'EXCITABILITE

Les physiologistes ont entrepris l'étude de la matière vivante, il y a plus d'un siècle se sont rapidement accordés pour attribuer à celle-ci le critère d'irritabilité : c'est-à-dire la propriété de réagir sous l'influence d'excitations extérieures.

- VIRCHOW distinguait les effets d'un stimulus subi passivement de ceux d'une impulsion à laquelle la cellule répond activement, c'est-à-dire l'état d'excitation ou l'état actif.

- MULLER énonçait en 1837 que la réponse à un stimulus dépend de la nature du système excitable et non de celle du stimulus ; aussi bien peut-on obtenir par exemple la réponse d'un nerf par un stimulus mécanique : chute d'un poids, chimique : solution acide, thermique : faisceau calorifique. Dans chaque cas l'appréciation de la réponse dépend de la nature du stimulus : hauteur de chute, concentration de l'acide, intensité du faisceau ; par contre la réponse seuil est invariable : génération d'un influx nerveux.

L'utilisation d'un stimulus électrique, nous l'avons déjà signalé, se justifie par le fait qu'il permet d'obtenir dans une certaine mesure une réponse égale à une stimulation égale répétée un grand nombre de fois.

Elle a permis, petit à petit, de dégager les 3 paramètres qui conditionnent l'efficacité d'un stimulus : intensité - durée - vitesse de progression.

Les premiers chercheurs utilisaient des courants de piles. Puis en 1848 DUBOIS REYMOND propose comme moyen d'excitation non plus le courant galvanique mais le courant faradique : courant d'induction produit par le chariot qui porte son nom. Pour lui, seule la variation du courant compte à condition qu'elle soit suffisamment brusque :"l'excitation est fonction de la dérivée de la densité (ou de l'intensité) du courant par rapport au temps".

Cette loi était mathématiquement fausse ainsi que l'a montré HOORWEG ; d'autre part, elle implique que le courant constant ne joue aucun rôle dans l'excitation. Travaillant sur un muscle rapide, le gastrocnémien de Grenouille et constatant que la contraction se produisait encore pour une durée d'un I/2 centième de seconde, il concluait que la durée de passage du courant n'intervenait pas dans l'excitation.

FICK (I863) expérimente sur un muscle lent de mollusque : l'Anodonte, car il pensait que les temps d'excitation devaient être plus longs; il constate alors qu'un courant est d'autant moins efficace qu'il est plus court et ceci pour des temps de passage de l'ordre de la seconde. Il réussit à appliquer ses recherches à la grenouille et montre que pour des durées de l'ordre de 1/200.000 de seconde les stimuli sont inefficaces. Ainsi apparaît la notion d'échelle de temps différente pour les divers organismes.

BRUCK (I868) insiste sur le rôle de la durée dans l'excitation et conclut à la différence d'excitabilité entre nerf et muscle.

ENGELMAN (I878) travaille sur l'uretère de Lapin et trace pour la première fois une courbe intensité-durée.

FICK et ENGELMAN montrent que la brusquerie nécessaire dans l'établissement du courant est toute relative et dépend de l'organisme étudié; il existe pour chaque espèce un "temps physiologique".

En I885, VON KRIES montre à l'aide d'un orthorhéonome que si l'on fait croître les temps d'établissement il faut augmenter l'intensité; de plus il y a une vitesse d'établissement au-dessous de laquelle on ne peut descendre quelle que soit

l'intensité, c'est la pente limite.

En I892 HOORWEG utilise les condensateurs; il constate que lorsque la capacité diminue, c'est-à-dire avec une résistance fixe que le temps de passage se raccourcit, la quantité d'électricité nécessaire pour stimuler baisse tandis que l'énergie passe par un minimum.

Toutes ces relations peuvent s'exprimer par la formule $V = aR + \frac{b}{c}$ où V désigne le voltage de charge, R la résistance du circuit de décharge, c la capacité, a et b deux constantes, qui est celle d'une courbe ayant pour forme une hyperbole équilatère. On en déduit pour la quantité $Q = RC + B$ ce qui est l'équation d'une droite, et pour l'énergie $E = \frac{1}{2}(a^2 R^2 + \frac{b2}{C} + 2\,abR)$ qui indique pour E une valeur minimale lorsque $C = \frac{b}{aR}$.

Les trois constatations sur la variation du voltage de la capacité et de l'énergie nécessaire en fonction de la capacité sont exactes. La formule principale $V = aR + \frac{b}{c}$ n'est qu'approchée, mais elle garde un intérêt pratique (LAPICQUE).

Les résultats ont été retrouvés par WEISS sur les tissus rapides au moyen du rhéotome balistique; il assimile courbe intensité-temps à une hyperbole dont la formule : $i = \frac{a}{t} + b$ donne $Q = a + bt$.

En I899 NERNST pense que l'excitation électrique serait due à une modification ionique du cytoplasme. Il calcule que la polarisation de la membrane sous l'influence d'un courant d'intensité i croît comme la racine carrée du temps t (il s'agit en fait d'une dépolarisation mais le raisonnement reste valable). Si l'on pense que l'on obtiendra le seuil de l'excitation quand le changement de concentration aura atteint une valeur P de la polarisation, on a alors $P = \alpha\, i \sqrt{t}$; le seuil sera donc atteint chaque fois que $i = \frac{P}{\alpha\sqrt{t}}$ P et α étant des constantes $i = \frac{k}{\sqrt{t}}$; c'est la loi de NERNST. Elle est en accord avec les résultats expérimentaux pour les temps courts; cependant pour les temps longs il apparaît que si T augmente indéfiniment i diminue et tend vers 0 ce qui est contraire aux résultats expérimentaux.

A ce moment s'il était bien démontré que intensité et durée de passage du courant conditionnent l'efficacité du stimulus, on ne connaissait pas l'importance relative de ces facteurs et aucune théorie valable de l'excitabilité ne pouvait être retenue.

C'est à L. LAPICQUE que revient le grand mérite d'avoir clarifié les faits et codifié la détermination expérimentale de ces deux paramètres (LAPICQUE I926). Il appelle rhéobase l'intensité liminaire, c'est-à-dire le seuil d'intensité pour toutes les durées de passage au-delà d'un certain minimum. Une fois obtenue, cette valeur de la rhéobase devrait permettre la détermination du temps utile : seuil de durée correspondant à la rhéobase, mais une erreur minime dans son évaluation entraîne de grandes modifications dans la construction de la courbe intensité-durée alors que la chronaxie seuil de durée correspondant à une intensité double de la rhéobase est beaucoup plus facile à apprécier. LAPICQUE a remarqué que si la rhéobase varie avec les conditions expérimentales, la chronaxie en est dans une assez large mesure indépendante, elle est donc une caractéristique de l'élément examiné ; elle est sensiblement égale au rapport $\frac{b}{a}$ de la loi d'HOORWEG-WEISS.

Pour l'explication de la relation intensité-durée, plusieurs théories ont essayé d'en rendre compte (MONNIER I934, HILL I936, RASHEWSKY I960). Dans toutes ces théories il est supposé que le changement d'état de la membrane cellulaire produit par le courant électrique est la résultante de deux processus l'un qui tend à créer un potentiel d'action, et l'autre qui s'oppose à l'établissement de l'état d'excitation selon BLAIR (BOURNE) et que HILL appelle accomodation au courant. Ces deux phénomènes évoluent exponentiellement avec le temps mais à des vitesses différentes; la progression de l'excitation étant plus rapide que l'accomodation au courant. La réponse se produit quand la résultante de ces deux phénomènes atteint une valeur critique. MONNIER appelle "état d'excitation" un phénomène qui dès la fermeture du courant stimulant, croît, passe par un maximum et revient lentement à son niveau initial". Il donne au décours de ce phénomène une expression mathématique.

II - CHOIX DE L'EXPRESSION D'EXCITABILITE

Ainsi nous pouvons voir comment a évolué la conception de l'excitabilité :

- DUBOIS-REYMOND utilisant une bobine d'induction dont l'onde brève excitante s'écoule dans le même temps, quelle que soit son intensité, caractérisait l'excitabilité par l'intensité seuil : ceci permettait dans une certaine mesure de connaître les variations d'excitabilité d'un tissu interrogé dans des conditions expérimentales invariables, mais il n'était pas question de comparer les excitabilités de tissus variés appartenant à des espèces animales différentes.

- LAPICQUE ayant montré la relative indépendance de la chronaxie vis-à-vis des conditions expérimentales, on en vint insensiblement à ne mesurer que les chronaxies et à assimiler chronaxie et excitabilité; toute baisse de l'une devrait entraîner une hausse de l'autre. Mais les résultats obtenus conduisaient souvent à un paradoxe; les anesthésiques locaux produisant une baisse de chronaxie devaient être considérés comme des drogues augmentant l'excitabilité. Et cependant dès 1926 LAPICQUE avait écrit "on ne peut définir l'excitabilité par un seul paramètre. Il faut donc tenir compte à la fois du facteur intensité (ou voltage sous résistance constante) et du facteur temps".

- REGNIER et QUEVAUVILLER (1938) dans le cadre de leur étude des anesthésiques locaux ont alors tenté d'éclaircir le problème en ce qui concerne le nerf ; ils y ont été poussés par certaines objections faites à la méthode de J. REGNIER : étude de l'activité anesthésique locale par détermination des variations de chronaxie. La principale objection fut faite par SIVADJIAN, lequel se fondant sur la baisse de chronaxie pensait que REGNIER avait en fait mesuré une hyperexcitabilité prénarcotique. REGNIER et QUEVAUVILLER ont alors fait appel aux conceptions de LASSALLE (1928) qui considère que l'excitabilité varie comme l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation.

" Une excitation électrique capable de provoquer la plus petite réaction perceptible d'un muscle doit être réalisée avec une intensité de courant i qui varie avec la durée t de son application.

L'expression générale de cette intensité liminaire comporte deux paramètres caractéristiques : la rhéobase : a, la chronaxie : T.

$$i = a_o \, f \frac{(t)}{(T)}$$

Lorsque l'excitabilité d'un organe est modifiée, la considération du rapport des chronaxies permet d'évaluer la variation des vitesses d'excitation, mais elle ne suffit pas pour évaluer la variation d'excitation proprement dite".

LASSALLE évalue alors la grandeur du stimulus par l'énergie électrique qu'il apporte au cours de l'excitation : $i^2 t$ (i représentant le double de la rhéobase, t la chronaxie) sous réserve que la résistance soit constante.

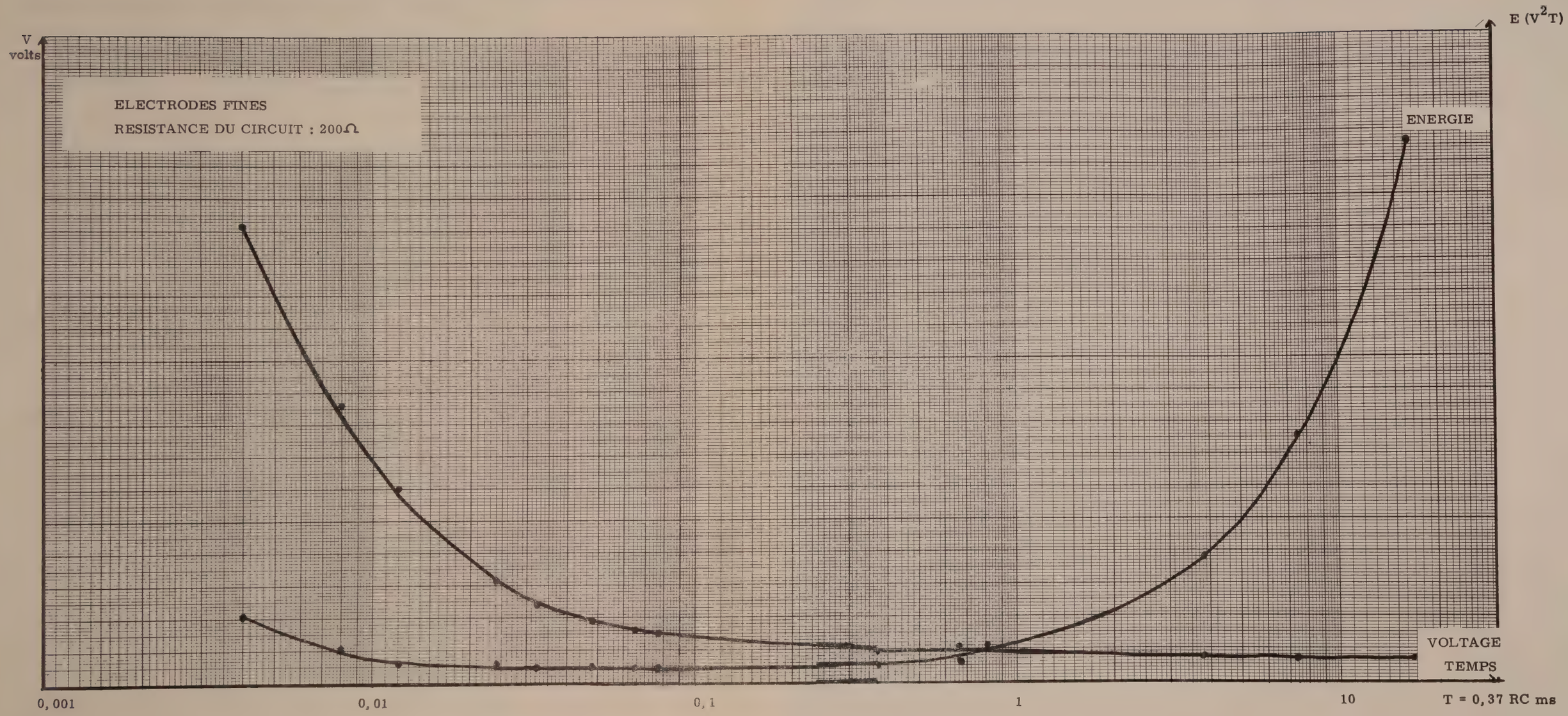
LAPICQUE considérant que celle-ci peut varier et qu'un tissu de résistance R est excité par un courant d'intensité i passant pendant un temps t propose comme expression d'excitabilité : $E = \frac{1}{Ri^2t}$

Au moyen de cette expression de l'excitabilité, REGNIER et QUEVAUVILLER ayant mis au point la technique pour la calculer purent démontrer que les anesthésiques locaux font bien baisser l'excitabilité alors que baisse la chronaxie.

Par la suite QUEVAUVILLER (1951) simplifie la formule en utilisant la loi de NERNST $i = \frac{K}{\sqrt{t}}$ soit i^2t = constante. L'énergie est constante dans les temps courts si la résistance du circuit varie peu; il suffit alors pour apprécier l'excitabilité de connaître l'intensité (ou le voltage sous résistance constante) liminaire correspondant à un temps de passage fixe voisin de la chronaxie, on a $E = \frac{1}{V^2}$.

Notons que la loi de NERNST est en désaccord avec les conclusions de HOORWEG ; pour celui-ci au fur et à mesure que le temps de passage du courant décroît, l'énergie nécessaire pour stimuler diminue, passe par un minimum et réaugmente pour les temps très brefs. En fait, et nous avons pu le constater expérimentalement, l'énergie passe bien par un minimum, mais ce minimum est très étalé et l'on peut dans un intervalle de temps assez large considérer l'énergie comme constante (Diagramme I).

Diagramme I


V
volts
E (V^2T)
ELECTRODES FINES
RESISTANCE DU CIRCUIT : 200Ω
ENERGIE
VOLTAGE
TEMPS
0, 001
0, 01
0, 1
1
10
T = 0,37 RC ms

Actuellement la question n'est pas encore résolue; on continue à trouver dans certains ouvrages de base : l'excitabilité exprimée comme l'inverse de la chronaxie (HAZARD, GLEY, BRESSE). D'autres auteurs apprécient l'excitabilité musculaire par exemple d'après l'amplitude de la contraction.

L'école do LABORIT (1955) par ailleurs abandonne la chronaxie pour considérer la totalité de la courbe intensité-temps aussi bien en temps court qu'en temps long, et déduit de la hauteur de la courbe une hyper ou une hypoexcitabilité ceci revient pratiquement à suivre les variations de la rhéobase, ce qui n'est valable que dans des conditions expérimentales exactement fixées et absolument constantes, c'est-à-dire en fait dans le cadre d'une expérimentation animale mais certainement pas en clinique. On exprime alors l'excitabilité par l'inverse de la quantité d'électricité $\frac{1}{it}$ et si l'énergie est bien relativement constante tout au moins dans les temps courts, la quantité d'électricité croît continuellement avec le temps de passage, il est donc nécessaire pour exprimer l'excitabilité de préciser ce temps de passage.

A la suite de ce bref tour d'horizon, il nous paraît que la conception de LASSALLE est la plus satisfaisante encore que comme toutes les expressions qui font intervenir la rhéobase, elle soit d'un emploi délicat car très sensible aux variations des conditions expérimentales dont la constance ne peut être garantie que dans la recherche expérimentale.

Nous avons personnellement opéré au moyen de décharges de condensateurs; l'énergie dépensée dans le circuit de décharge est $\frac{1}{2} CV_2$ l'excitabilité peut alors s'exprimer sous la forme $E = \frac{1}{\frac{1}{2} CV^2}$

III - RAPPORT DU POTENTIEL DE MEMBRANE AVEC L'EXCITABILITE

a) Etude du Potentiel de Membrane

Comme l'exprime la loi de NERNST, les modifications de l'excitabilité étant étroitement liées aux variations du potentiel de membrane, il convient d'examiner la nature de ce potentiel.

Dès 1791 GALVANI avait établi la production d'électricité par la matière vivante ; la membrane est chargée électriquement; au repos l'extérieur est positif par rapport à l'intérieur.

Sous l'action d'un stimulus, la membrane chargée positivement se dépolarise ; lorsque la dépolarisation atteint un niveau critique, un potentiel d'action prend naissance et se déplace de proche en proche le long de la structure excitable.

Après les travaux d'OSTWALD (1890) sur les membranes semi-perméables, c'est BERNSTEIN qui en 1902 établit le premier une théorie des potentiels bioélectriques : le potentiel de démarcation serait produit par une pile de concentration :

Une pile de concentration est constituée par deux solutions contenant le même ion a des concentrations différentes C_1 et C_2 séparées par une cloison ayant la propriété de maintenir la différence de concentration tout en permettant le passage des charges électriques.

La différence de potentiel entre 1 et 2 est donnée par la formule de NERNST. (Celle-ci est fondée sur l'hypothèse selon laquelle le processus essentiel de l'excitation est constituée par l'ouverture des barrières de structure permettant aux sels de traverser la membrane).

$$E = \frac{RT}{nF} \quad \text{Ln} \frac{C_1}{C_2}$$

R constante des gaz parfaits : T : température absolue ; n : valence de l'ion. F = le faraday = 96.500, Ln $\frac{C_1}{C_2}$: log népérien du rapport des concentrations.

Cette formule s'écrit aussi en log vulgaire : $E_{mv} = \frac{B}{n} \log_{10} \frac{C_1}{C_2}$ avec

B = 58 à 20° et 61,5 à 37°. Le potentiel que l'on calcule ainsi est le potentiel d'équilibre thermodynamique.

La formule de NERNST permet de calculer le potentiel de la pile de concentration formé par chaque ion s'il était le seul à traverser la membrane.

Pour le muscle de grenouille $E_K = 97,5$ mv, $E_{Na} = -50$ mv, $E_{CL} = 105$ mv. Le potentiel in situ est voisin de 90 mv. LING et GERARD (1949 à. JENERICK et GERARD 1953.

On voit que deux piles ont un potentiel voisin du potentiel de repos mesuré ; celle au potassium et celle au chlore. La membrane est perméable à chacun de ces ions et ceci vraisemblablement à cause de leur faculté de passer à travers les pores membranaires, contrairement au sodium (MULLINS LJ. 1961).

L'argument principal en faveur de la pile au,potassium est que le potentiel varie en fonction de la concentration en K du liquide extracellulaire : le potentiel baisse lorsque la concentration augmente.

Si le potentiel biologique est réellement un potentiel de pile de concentration, il doit y avoir une relation linéaire avec le potentiel de repos et le log de la concentration; en effet, on peut admettre que la concentration interne (K(i) est constante et donne à la loi de NERNST la forme : Emv = A - 58 log (K)e, A étant une constante(HODGKIN-KEYNES 1955, CURTIS-COLE 1952).

L'expérience vérifie cette relation (JENERICK et GERARD 1953) mais entre certaines limites seulement; le potentiel de membrane diminue de 58 mv chaque fois que la concentration augmente de 10 fois. Mais pour les faibles valeurs de Ke les valeurs expérimentales sont inférieures aux valeurs théoriques. Ce n'est donc qu'en première approximation qu'on peut admettre que le potentiel de repos peut être considéré comme produit par une pile de concentration. Il faut admettre que la membrane est faiblement perméable à plusieurs ions : on est alors en présence d'un potentiel de diffusion.

" Lorsqu'une membrane est perméable à plusieurs ions, ceux-ci tendent à s'échanger et l'intensité du flux de chaque ion dépend de la différence de concentration et de la perméabilité de la membrane à cet ion; mais comme le flux de diffusion s'accompagne d'un transfert de charges électriques, une différence de potentiel s'établit. Le potentiel modifie en retour le flux de diffusion pour chaque ion : en l'augmentant pour certains, en le diminuant pour d'autres, un état d'équilibre ne peut être atteint car le grandient électrique ne peut à lui seul équilibrer plusieurs gradients de concentration.

Le système évolue vers un état de régime stable caractérisé par un équilibre électrique : le potentiel de la membrane s'établit à une valeur telle que les ions entrant et sortant transportent des charges électriques qui se compensent; de sorte que la somme des transferts étant nulle, le potentiel reste constant.

Néanmoins, comme il n'y a pas d'équilibre matériel, cet état évolue lentement; la diffusion continue des ions fait varier les concentrations dans les liquides de part et d'autre de la membrane". (MARX 1963)

A la différence des piles de concentration, les potentiels de diffusion ne peuvent persister indéfiniment. Le potentiel de diffusion qu'on calcule à partir des considérations précédentes est donné par une formule proposée par HODGKIN et KATZ qui ne considèrent que les concentrations de 3 ions (K) (Cl) (Na) et les perméabilités correspondantes de la membrane :

$$E = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K (K)_i + P_{Na}(Na)_i + P_{Cl}(Cl)_e}{P_K (K)_e + P_{Na}(Na)_e + P_{Cl}(Cl)_i}$$

Cette formule rend compte d'une manière satisfaisante de la variation du potentiel de repos en fonction de la concentration en K si l'on estime les perméabilités à l'ion Cl et à l'ion Na comme étant respectivement 0,45 et 0,04 fois la perméabilité au K (HODGKIN 1951).

Cette formule appelle deux remarques :

- la variation de K_i entraîne une variation du potentiel de membrane;

On peut augmenter la concentration interne en augmentant la pression osmotique par du

saccharose.

Par exemple : une augmentation de Ki de 40,5 mM/Kg augmente le potentiel de 4,5 mV
une diminution de Ki de 23 mM/Kg diminue le potentiel de 2,6 mV(ADRIAN 1956).

- La variation de Cl entraîne une modification du potentiel de membrane.

. La diminution de Cl e ou son remplacement isoosmotique par du saccharose produit une diminution du potentiel.

. Lorsque Cl i varie, le potentiel de membrane varie de la façon attendue pour une électrode au chlore (HODGKIN - HOROWICZ 1959).

La conception du potentiel de diffusion rend mieux compte des phénomènes : l'ion K joue un rôle prépondérant mais non exclusif dans la production du potentiel de membrane, l'ion chlore ayant un rôle non négligeable.

Cependant la conception du potentiel de repos comme un potentiel de plusieurs ions à travers la membrane implique que la fibre n'est pas en équilibre car elle perd du K et gagne du Cl et du Na : la constance du liquide intracellulaire serait maintenue par des mécanismes qui assurent l'extrusion du Cl et du Na et la rentrée du K, c'est-à-dire des mécanismes de transport actif ;

Le système du transport est entraîné par des systèmes à liaisons phosphates riches en énergie (KEYNES 1962).

La présence d'une pompe à sodium contribuerait pour 1/3 à maintenir le potentiel de repos (FALK - GERARD 1955), ce qui expliquerait que l'injection intracellulaire de NaCl ne modifie pas le potentiel de repos.

Cette partie du potentiel de repos est en relation avec le métabolisme : elle est déprimée par les inhibiteurs métaboliques.

Au moment de l'activité le potentiel s'inverse et la perméabilité au K fait place à la perméabilité au Na, la taille des pores membranaires se redistribuant de façon à laisser le passage au Na. La théorie ionique du potentiel de membrane

permet d'appréhender une grande partie des phénomènes d'excitation; cependant certains faits ne peuvent être expliqués par elle :

- le séjour d'un couturier de Grenouille dans une solution de saccharose 112 mM/litre provoque une diminution du K intracellulaire de 80 %; et cependant le potentiel de repos ne montre pas de baisse appréciable. KOKETSU - KIMURA 1960.

- un couturier de Grenouille traité par une solution saline sans K perd en 11 à 18 h, à 4 - 6° un à deux tiers de son K. intracellulaire, le Na_i augmentant de 3 à 5 fois. Après transfert dans une solution saline à 10 mM/litre de K Cl, les fibres accumulent pendant une période de récupération environ 31 mEq/l de K et rejettent 31 mEq/l de Na.

Les potentiels de membrane sont enregistrés au début et à la fin de la période de récupération. Le potentiel reste constant à 40 mv. Ce potentiel n'est pas primitivement un potentiel de diffusion du K.

- le potentiel de membrane demeure inchangé alors que le K augmente de 50 % pendant la récupération.

- la courbe log Ki/potentiel de membrane n'est pas une ligne droite en relation avec l'équation de NERNST.

Le potentiel de membrane de 40 mv observé est maintenu par un mécanisme qui est indépendant de la distribution ou des mouvements de K^+, Cl^-, Na^+ (STEPHENSON 1957).

LING et GERARD (1949c) ont divisé le potentiel de repos en 2 composants. Potentiel A : 55-85 mv dont l'importance est en relation avec le contenu en phosphates à haute énergie et le potentiel B : 0-55 mv qui est indépendant des phosphates à haute énergie et subsiste après l'empoisonnement à l'iodo-acétate ; ce potentiel B et le potentiel indépendant de Cl^-, Na^+, K^+ paraissent avoir la même origine.

Il est bien évident que ces divergences avec la théorie ionique n'ont pu être constatées qu'en plaçant le matériel physiologique dans les conditions très

différentes de la normale, et il n'est pas interdit de penser que la souplesse de la cellule vivante lui permet de trouver un mécanisme de suppléance dans des circonstances défavorables, afin de conserver son indépendance.

Ceci étant, la notion de membrane elle-même peut être remise en question (TAUC I952). Si le potentiel de repos de la fibre musculaire dépend bien de facteurs ioniques comme il est classique de l'admettre, son extraordinaire résistance vis-à-vis de substances qui tuent rapidement la cellule, invite à réfléchir quant à la valeur du concept de membrane.

UNGAR I963 formule une hypothèse : l'excitation au moins quand elle se produit sur un système typiquement excitable tel que le nerf ou le muscle, est un phénomène de surface et le passage de l'affinité pour K à celle pour Na se produit lentement sur la couche de surface; ceci aboutit au passage temporaire de la cellule à l'état d'électrode au sodium (au lieu d'électrode au potassium). A la fin de chaque influx une nouvelle couche cytoplasmique prend la place de la précédente et le potassium occupe les lieux d'absorption. Ceci explique que le contenu en Na de la cellule augmente et que le K diminue après stimulation prolongée.

b) <u>relation entre les caractères du stimulus et les propriétés électriques de la membrane</u>

La difficulté réside dans la comparaison entre les caractéres du stimulus électrique et les propriétés électriques de la membrane excitable elle-même.

On peut assimiler les fibres excitables nerveuses ou musculaires à un cable présentant une succession de résistances (défaut d'isolement) et de capacités. La membrane possède une constante de temps qui dérive des constantes membranaires Rm et Cm: résistance et capacité de la membrane : $T = Rm \cdot Cm$.

D'après BLAIR la rhéobase dépend uniquement du Potentiel de membrane et de Rm, la capacité de la membrane n'est pas changée pendant l'excitation.

Le problème de la relation entre la constante de temps de la membrane (Rm Cm) et la chronaxie, indice de temps d'un élément n'est pas résolu. La constante de

temps dicte la vitesse avec laquelle s(établissent les potentiels électrotoniques, mais ceux-ci ne constituent qu'une des étapes conduisent au potentiel d'action, l'autre étant la réponse locale. Quant à la durée utile du courant de stimulation, elle apparaît comme étant le temps pendant lequel le courant doit passer pour créer un potentiel électrotonique et une réponse locale qui atteigne le potentiel critique. La durée utile est plus courte que lentemps de latence du potentiel d'action; le courant de stimulation lance en quelque sorte la dépolarisation et si son action est suffisante celle-ci pourra atteindre le potentiel critique. Tout cela montre qu'il n'y a pas de relation simple entre la chronaxie et la constante de temps de la membrane ; cependant ces deux constantes varient parallèlement :

Une grande constante de temps membranaire implique de longues durées de passage de courant, et partant une chronaxie plus élevée.

Quant aux rapports qui peuvent exister entre la chronaxie et la polarisation FESSARD et POSTERNAK (1950) pensent que la chronaximétrie permettrait de révéler mais non d'évaluer les changements dans le potentiel de membrane.

En conclusion, le rôle du facteur durée de passage du courant de stimulation est lié à un caractère fondamental de la membrane, la vitesse à laquelle celle-ci élabore la réponse, vitesse que l'on peut évaluer à l'aide de la chronaxie (MARX).

c) <u>Action comparée des substances chimiques sur l'excitabilité et le potentiel de membrane</u> :

Nous avons pu constater que le potentiel de membrane est de nature ionique; d'autre part l'excitabilité telle que nous la concevons est proportionnelle aux modifications de perméabilité ionique de la membrane sous l'influence du stimulus.

Il paraît alors logique de comparer les variations de l'excitabilité aux conditions de polarisation sous l'influence des substances chimiques.

Il est évident que si l'on peut diminuer ou augmenter le potentiel de membrane, on facilitera ou on entravera la production du potentiel d'action et l'on agira donc sur l'excitabilité de la membrane, et en conséquence sur celle de

l'organe. Ces modifications de l'électrotonus ont fait l'objet d'études approfondies depuis les travaux de PFLUGER, EBBECKE (I922): l'augmentation de la résistance apparente à l'anode est due au resserrement de la membrane avec renforcement de la polarisation alors que la diminution de résistance apparente à la cathode est causée par relâchement de membrane avec diminution concomittante de polarisation. A.M. MONNIER(I934) a comparé les variations de l'électrotonus et les modifications des paramètres de l'excitabilité. Il assimile la subordination, c'est-à-dire le contrôle de la périphérie par les centres, à un anelectrotonus lequel provoque une diminution de chronaxie, l'augmentation de la rhéobase et le ralentissement de la propagation du P.A.

D'autre part, le produit rhéobase chronaxie est très légèrement augmenté.

Le catelectrotonus au contraire provoque une baisse de rhéobase, une augmentation de chronaxie, le produit rhéobase chronaxie diminuant fortement. Lors d'un catelectrotonus intense, on peut noter une baisse de la chronaxie. Il faut noter comme l'a fait PH. FABRE que fréquemment la chronaxie et la rhéobase varient en sens inverse.

Les variations des paramètres de l'excitabilité sous l'effet de l'électrotonus seraient (d'après MONNIER) le résultat de deux actions opposées: l'une modifiant apparemment ces paramètres par changement de polarisation physiologique, l'autre par variation de perméabilité.

Il est bon de noter que certaines observations sont en contradiction avec les notions d'électrotonus; le fait que l'excitabilité est déprimée et le seuil augmenté à la cathode si la polarisation est forte ou prolongée, a été remarqué peu après PFLUGER et appelée dépression cathodique. De même un abaissement du seuil à l'anode a été observé avec une polarisation prolongée; le seuil d'abord augmenté revenant à la normale et même inférieur à la normale.

SUGI (I936) observe sur le muscle par polarisation de 60' que les modifications dues à l'électrotonus s'inversent :

- diminution puis augmentation du seuil à la cathode
- augmentation puis diminution du seuil à l'anode.

Deux méthodes furent utilisées (ANDC 1952) selon que le courant polarisant était maintenu ou non pendant la stimulation. Dans le Ier cas, on a un phénomène diphasique, dans le 2ème cas un phénomène monophasique.

Sur ces considérations SUZUKI (1956) établit qu'il y a des variations diphasiques du seuil et d'autres propriétés physiologiques aux deux électrodes pendant la polarisation; en ce qui concerne le seuil le Ier phénomène connu sous le nom d'électrotonus dépend de l'action du courant polarisant sur la membrane. Le 2ème phénomène provient des modifications physiologiques de la membrane sans doute en perméabilité et en polarisabilité.

Plusieurs auteurs ont fait un parallèle entre l'action de certaines substances et la modification de l'électrotonus. C'est ainsi que FLECKENSTEIN (1951) distingue les substances catelectrotoniques qui raccourcissent le muscle par dépolarisation et peuvent être ensuire neutralisées par repolarisation anodique (acétylcholine, iodure de décaméthonium, nicotine, conine, vératrine, chlorure de potassium rentrent dans ce groupe - ROSSIGNOL 1956).

- les substances anelectrotoniques qui empêchent la contracture et la dépolarisation provoquée par un catelectrotonus.

De même SHANES (1958) distingue les stabilizers et les labilizers.

- les "stabilizers" provoquent l'impulsion musculaire ou nerveuse avec une incidence faible ou nulle sur le potentiel de repos; cette notion a été élargie puisqu'on y associe la réduction ou la prévention de la modification du potentiel de membrane. Les stabilizers semblent ne jamais provoquer d'hyperpolarisation ce qui est probablement lié aux hautes valeurs du potentiel de membrane.

- les "labilizers" sont capables de dépolariser la membrane. Il convient de faire la remarque suivante : en particulier pour les substances aneletrotoniques SHANES estime que, alors que l'élévation du potentiel de membrane produit des changements comparables à l'action des stabiliseurs, les modifications du potentiel

de membrane qu'accompagne l'action des stabiliseurs doivent être considérées comme accessoires et reflèteront d'autres changements de base en relation avec la perméabilité caractéristique des membranes cellulaires.

On admettrait donc que les modifications de l'excitabilité peuvent être disjointes des modifications du potentiel de repos; en fait, il est logique de penser que l'excitabilité est due à l'intervention de plusieurs composantes : perméabilité, potentiel électrique, etc... et que l'une ou l'autre de ces composantes peut se montrer prépondérante.

D'autre part, les remarques précédentes s'adressent à la modification de l'action d'une substance par une autre substance, c'est-à-dire à un antagonisme.

On sait que l'état de repos d'une structure excitable correspond à un équilibre et que le déplacement de cet équilibre dans un sens comme dans l'autre peut modifier le comportement de cette structure vis-à-vis d'un réactif appliqué ultérieurement; la notion d'état antérieur est ici capitale. L'excitabilité normale d'un organe correspond donc à un état d'équilibre. Il est alors évident que si cet équilibre a été modifié par une intervention préalable positive ou négative, on pourra attribuer au retour à l'équilibre un sens positif alors qu'il est négatif et vice-versa.

IV - EXCITABILITE ET DECOURS DE L'EXCITATION DU NERF AU MUSCLE

Les différentes structures excitables - Leurs caractéristiques

Etant donné que l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire porte sur un complexe terminaisons nerveuses - plaque motrice - fibre musculaire, il est bon de connaître le rôle de ces divers éléments.

En premier lieu, quel est le décours normal du processus d'excitation au niveau neuro-musculaire ?

Le tableau suivant résume les phénomènes tels qu'ils sont généralement admis à l'heure actuelle :

Influx nerveux qui atteint les terminaisons nerveuses :
(structures pré-synaptiques).

↓

Libération d'Ac sous forme active et diffusion à la membrane de la plaque motrice.

↓

Combinaison d'Ac avec les récepteurs spécifiques de la membrane superficielle de la plaque motrice (structurespost-synaptiques).

↓

Dépolarisation de la membrane superficielle de la plaque motrice donnant naissance au potentiel de plaque motrice.

↓

Potentiel de plaque motrice atteint un niveau critique.

↓

Naissance et propagation du P.A. musculaire

↓

Contraction.

LA PLAQUE MOTRICE est le point statégique dans le déroulement de l'excitation, et c'est là que réagissent en fait la plupart des médicaments modificateurs de l'excitabilité neuromusculaire : il convient donc d'examiner plus en détail les phénomènes qui s'y déroulent.

L'arrivée de l'influx nerveux, c'est-à-dire du potentiel de pointe dans les terminaisons nerveuses déclenche la libération d'Ac. Cette Ac agit à son tour sur la plaque motrice (membrane post-synaptique) et la dépolarise, produisant le potentiel de pointe dans la fibre musculaire. En l'absence de toute excitation au niveau de la plaque motrice le potentiel fluctue constamment : on observe des "potentiels miniatures" qui seraient produits par de l'Ac qui s'échappe des terminaisons nerveuses, mais dont la quantité est très insuffisante pour produire un potantiel de plaque motrice complet; un caractère fondamental de ces potentiels est l'invariabilité de leur amplitude, ce qui conduit à penser qu'ils sont produits par une quantité constante, par un quantum d'Ac (KATZ). L'Ac serait incluse dans des vésicules synaptiques et la libération de chaque vésicule correspondrait à un quantum. Le potentiel de plaque motrice apparaît comme le résultat de la sommation des potentiels miniatures produits par la libération simultanée d'un grand nombre de quanta d'Ac.

Après avoir agi l'Ac est détruite par la cholinestérase : dans la plaque motrice celle-ci est localisée dans les gouttières de l'appareil sous neural, sur la paroi de ces gouttières se trouvent des lamelles qui constituent en fait des replis de la membrane musculaire (COUTEAUX R. 1955).

Notons que cette théorie classique de l'excitation limite le rôle de l'Acétylcholine à la plaque motrice.

Au contraire une autre théorie, celle de NACHMANSON (1961-1962) propose un mécanisme unique pour des structures différentes ; l'Acétylcholine fait partie d'un système biochimique utilisé à la fois pour la propagation et la transmission de l'influx; une réaction chimique précèderait donc l'activité électrique; cette réaction doit se dérouler en moins d'une milliseconde, les composants responsables doivent être présents dans tout le système conducteur; ces conditions sont remplies si l'on attribue au système Ac, Ac estérase un rôle de protagoniste dans le

phénomène électrique. L'Ac estérase est présente à concentration élevée dans toutes les cellules capables de produire et de conduire des courants électriques, elle est absente des tissus non conducteurs; l'enzyme est localisée uniquement dans la membrane, La rapidité d'action est telle qu'une molécule d'Ac estérase est capable d'hydrolyser une molécule d'Ac. en 40 à 50 micro-secondes. Le schéma général serait alors le suivant :

Au repos, l'Acétylcholine est liée à une protéïne de réserve, la membrane est polarisée. Le complexe est dissocié par l'excitation; l'Acétylcholine réagit avec une protéïne réceptrice pour laquelle elle a une grande affinité : dans cette réaction la protéïne réceptrice change peut être sa configuration (ceci est en accord avec les hypothèses de transconformation des protéïnes pendant l'activité. NASSONOV D.N. ; ALECKSANDROV V.J. 1940) ce qui permet la variation de conductance au sodium et déclenche le processus électrique. Il y a un équilibre dynamique Ac + Protéïne réceptrice $\rightleftarrows$ complexe. Ce complexe se dissocie facilement et l'Ac. est alors hydrolysée par l'Ac. estérase en quelques microsecondes. La protéïne réceptrice retourne alors à l'état de repos. La Choline acétylase reforme ensuite l'Ac. à partir de la choline et de l'acétyl coenzyme A. Ce dernier est formé en utilisant l'énergie libre de l'hydrolyse de l'ATP. Une objection majeure à la théorie réside dans le fait que ni l'Ac. ni les inhibiteurs ou activateurs ne sont capables dans des conditions normales d'agir sur la conduction; mais il a été possible de démontrer que la présence autour des fibres conductrices de barrières de structure, empêche dans un cas et dans l'autre le passage des composés actifs. Il découle de ce qui précède que tout arrêt de l'activité enzymatique doit entraîner l'arrêt de l'activité électrique.

En ce qui concerne la transmission neuromusculaire de l'influx NACHMANSON modifie également la théorie classique :

- la forte concentration de la plaque motrice en cholinestérase n'est qu'apparente et provient de la grande surface des structures synaptiques : on ne peut donc attribuer au substrat un rôle différent de celui qu'il a dans les fibres.

- on a pu mettre en évidence la choline-acétylase des deux côtés de la jonction : l'Ac. peut donc être formée des deux côtés.

La nouvelle théorie propose donc que l'Ac. soit libérée et agisse dans la membrane présynaptique ce qui produit un changement de conductance, les mouvements ioniques sont les agents de propagation à travers l'espace intercellulaire de 500 Å qui amènent la libération d'Ac. dans la membrane post-synaptique.

"Notons que ces hypothèses séduisantes et très importantes du point de vue théorique ne modifient pas les comparaisons que nous serons amenés à faire entre polarisation et excitabilité".

LE COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION - est également un phénomène très important; car il est bien évident qu'un produit qui agit sur le déclenchement de la contraction modifie l'excitabilité du complexe neuromusculaire.

L'étude du mécanisme de la contraction permettra de comprendre quels peuvent être les éléments du couplage (BRECHT 1962).

D'après HUXLEY & HANSON 1960 in G. BOURNE, la myosine a une action ATP asique. L'ATP fournit l'énergie de la contraction, la myosine provoque in vitro l'hydrolyse de l'ATP et la contraction de l'actomyosine se produit; si l'on empêche l'hydrolyse par un facteur extrait du muscle frais, le facteur MARSH-BENDALL, il y a relâchement; on a donc à partir de ces éléments un schéma de la contraction : au repos l'action enzymatique de la myosine est inhibée, le facteur MARSH-BENDALL intervient sans doute, la présente d'ATP confère au muscle sa souplesse et son extensibilité. La contraction a lieu quand il y a suppression de l'activité du facteur de MARSH-BENDALL; l'ATP ase alors est capable d'hydrolyser immédiatement l'ATP; à ce moment interviennent des réactions entre ATP, actine et myosine. Il en résulte que les filaments d'actine sont attirés de plus en plus profondément dans la bande A des filaments de myosine. Ce glissement doit se faire par des combinaisons transversales entre les deux types de filaments. Au point culminant de la contraction l'hydrolyse de l'ATP est bloquée, les liaisons transversales se résolvent et les fibres se relâchent. Le facteur de relâchement est actif en présence de Mg^{++} libre, mais non en présence de Ca^{++} libre : dès qu'il y a assez d'ions Ca^{++} libres le facteur de relâchement est rendu inactif ce qui rend possible l'hydrolyse de l'ATP par la myosine. La fibre musculaire au repos contient relativement beaucoup de Mg^{++}

libres, et Ca^{++} est surtout sous forme liée. Il en résulte qu'au repos le facteur de relâchement est actif et empêche l'hydrolyse de l'ATP. Lors de la contraction musculaire les ions Ca combinés seraient libérés et se fixeraient sur le facteur de relâchement; le processus qui déclenche ces réactions est l'état d'excitation de la membrane.

La membrane Z est vraisemblablement liée au couplage excitation-contraction en effet une dépolarisation à son niveau entraîne une contraction locale; c'est la dépolarisation qui déclencherait la contraction; la membrane Z est reliée au sarcoplasme par un système canaliculaire, ce qui permettrait à l'excitation de déclencher une libération de substance active au niveau même de l'appareil contractile.

L'ion calcium parait être responsable du couplage : (SHANES 1960); les mouvements de Ca^{++} se feraient à partir de la membrane Z vers le disque A : quand la fibre est dépolarisée par le potentiel d'action, la dépolarisation descend électrotoniquement le long des canaux de la membrane Z, et provoque la libération de Ca^{++} dans le milieu à travers la membrane rendue plus perméable.

On a supposé (CSAPO, SUZUKI 1958) qu'un rôle important pouvait être attribué au champ longitudinal engendré pendant la progression du potentiel d'action : la dépolarisation ioniserait les ions Ca^{++} puis le champ longitudinal déplacerait ceux-ci; cette hypothèse est maintenant contestée.

Après avoir insisté sur certains points du déroulement de l'excitation; il est important pour nous d'attirer l'attention sur certaines caractéristiques des diverses structures excitables, lesquelles conditionnent leur réponse à la stimulation.

METABOLISME :

En ce qui concerne le métabolisme, on peut constater que les phénomènes énergétiques de base sont les mêmes pour nerf et muscle.

On admet actuellement l'existence à partir du glucose 6-phosphate de deux

grandes voies métaboliques (LABORIT-LETERRIER-BRUE I963) une voie énergétique dite d'Embden-Meyerhof-Krebs glycolyse anaérobie, puis cycle oxydatif de Krebs, et une voie de mise en réserve, dite oxydative directe ou des pentoses.

Pour le nerf comme pour le muscle, c'est la première qui est prépondérante le muscle serait dépourvu de voie des pentoses. La voie énergétique est responsable de la synthèse de l'ATP; (nécessaire à tous les processus de libération d'énergie).

Mais alors que le muscle est peu sensible aux inhibiteurs métaboliques, CN^-, iodoacétate, ou à l'anoxie, tant pour le transfert actif (KEYNES I962) que pour la contraction (LABORIT-BRUE I960), le nerf est plus facilement inhibé. Cette différence proviendrait d'une concentration en ATP plus forte dans le muscle. Ceci explique également qu'une injection d'ATP ne modifie pas le potentiel de membrane du muscle (FALK-GERARD I955).

PHENOMENES IONIQUES

Au moment de l'excitation, la membrane nerveuse ou musculaire devient sélectivement perméable au sodium, au contraire l'augmentation de perméabilité de la plaque motrice est beaucoup moins sélective ; elle intéresse le sodium, le potassium, sans doute le calcium, mais pas le chlore (TAKEUCHI I960). Ceci semble aller à l'encontre de la théorie univoque de NACHMANSON.

EXCITABILITE SELECTIVE

Ce point est capital pour notre propos : Alors que le muscle et le nerf sont excitables électriquement, la membrane de la plaque motrice est chimio-excitable et électriquement inexcitable (WERMAN I960 - GRUNDFEST I96I) il s'ensuit donc que nos méthodes d'études qui s'apparentent à l'électro-diagnostic de stimulation ne peuvent explorer la plaque motrice qu'indirectement.

D'autre part, les caractéristiques électriques des diverses structures présentent des différences importantes :

La vitesse de conduction de l'influx est dix fois plus faible pour le muscle que pour le nerf (GOPFFERT - SCHAEFFER 1938). La grande capacité de la membrane musculaire joue probablement un rôle dans la limitation de la vitesse de conduction :

On peut attribuer cela en première approximation au fait que la capacité membranaire du muscle est très supérieure à celle du nerf, la résistance transversale étant, elle, un peu inférieure.

V - EXCITABILITE NEURO-MUSCULAIRE OU MUSCULAIRE

CHOIX DE LA STRUCTURE A STIMULER

PRINCIPES ET METHODES

Il était nécessaire dans la poursuite de notre travail, de pouvoir stimuler électivement les terminaisons nerveuses ou la fibre musculaire elle-même et ceci dans les conditions les plus physiologiques possibles.

LAPICQUE dans ses recherches sur la chronaxie (1926) établit le postulat suivant : la transmission de l'influx du nerf au muscle n'est possible que si les 2 structures ont la même chronaxie : c'est l'isochronisme. Cette théorie a été battue en brèche par les travaux de KEITH-LUCAS (1907) d'abord, puis ceux de RUSHTON (1930, 1933, 1935).

Alors que LAPICQUE obtenait pour nerf et muscle des courbes intensité-durée ou voltage-capacité identiques, et homogènes, KEITH-LUCAS a obtenu des courbes discontinues; c'est la triple excitabilité de KEITH-LUCAS; celui-ci admettait l'existence d'une courbe α dans les temps longs, provenant du muscle, d'une courbe γ dans les temps courts attribués au nerf; et entre les deux une courbe β qu'il rapportaot à la plaque motrice; cette courbe β n'a pas été retrouvée dans des expériences ultérieures (KUFFLER 1945); de toute façon étant donnée l'excitabilité électrique de la plaque motrice, il semble difficile de l'attribuer à celle-ci.

PRAGLIN (1955) retrouverait l'exctiabilité β sur des muscles curarisés présentant des courbes discontinues; mais pour lui, la portion β des courbes correspondrait à une réponse locale.

LAPICQUE attribue la divergence des résultats à la différence de taille des électrodes utilisées; il utilisait des électrodes fines, KEITH-LUCAS utilisait des électrodes larges. Ceci est en effet très important, car même dans une structure totalement homogène comme la partie pelvienne du couturier de grenouille qui

comme on sait dépourvue d'éléments nerveux; le temps d'excitation dépend de la taille des électrodes; plus elles sont grosses, plus le temps est long.

Pour RUSHTON (1935) l'explication de ce phénomène serait la suivante : si l'excitation est supposée être due à l'accumulation de particules chargées électriquement contre la membrane du tissu sous la cathode, celles-ci vont se dissiper par diffusion. Si l'électrode est fine, il y aura une grande diffusion latérale, si elle est large la diffusion sera faible; donc avec une petite électrode, la vitesse de libération est plus forte et la vitesse du processus d'excitation doit être plus grande pour la contrebalancer.

D'autre part en ce qui concerne le nerf, le phénomène est relativement indépendant de la taille de l'électrode; la raison en serait que l'excitation se produit au niveau des noeuds de RANVIER qui se comportent comme de véritables micro-électrodes de taille infime par rapport à une électrode dite stigmatique.

Il paraît bien établi maintenant que nerf et muscle ont des chronaxies différentes, et d'ailleurs LAPICQUE lui-même admettait que la vitesse de propagation de l'influx est sensiblement inverse de la chronaxie (MONNIER 1934). Dans des conditions assurant le parallélisme des lignes de courant (KATZ 1949) le facteur temps de l'excitation se trouve être de l'ordre de 10 à 20 milli-secondes, donc bien supérieur à celui du nerf moteur.

Cette notion de champ électrique homogène avait été utilisée par LUCAS & RUSHTON. Ce dernier (1930) obtenait sur le muscle et selon l'orientation des lignes de courant une courbe α . γ ou composite, et il peut déterminer la position des fibres musculaires ou nerveuses. Ainsi la théorie de l'isochronisme ne peut être conservée et lorsque LAPICQUE observait une hausse de chronaxie après curare, et concluait à une augmentation de la chronaxie musculaire, il assistait en fait au démasquage de l'excitabilité musculaire après suppression de l'excitabilité indirecte.

De toute façon en ce qui concerne la transmission synaptique, les facteurs d'intensité (rhéobase musculaire, amplitude du potentiel d'action nerveux) paraissent plus importants que les changements de chronaxie. D'autre part le rôle joué par

les médiateurs chimiques de ces phénomènes enlève ici de l'importance à la chronaxie.

Le problème est différent pour nous qui cherchons à interroger sélectivement une structure déterminée.

Quelles sont les méthodes qui nous permettraient d'atteindre de but ?

- en ce qui concerne les terminaisons nerveuses, il semble à peu près certain qu'en opérant avec des temps courts et des électrodes fines on stimulera la partie nerveuse du complexe neuro-musculaire et que l'on obtiendra des courbes Y .

Cependant cette méthode peut être critiquée puisqu'elle ne permet d'interroger ni l'excitabilité nerveuse, ni l'excitabilité musculaire "stricto sensu". Pourtant elle présente un intérêt pratique en raison de sa parenté avec les moyens d'investigation clinique qui ont conduit à formuler des hypothèses que notre travail au moins en partie, a pour but de vérifier.

- pour ce qui est de la fibre musculaire elle-même, on peut envisager plusieurs techniques :

1°) la dénervation :

La section des nerfs moteurs entraîne la dégénérescence Wallerienne et "démasque" l'excitabilité musculaire (DESMEDT).

Cette méthode séduisante a l'inconvénient de modifier les propriétés électriques de la membrane musculaire (NICHOLLS 1956) :

- la résistance spécifique Rm augmente : cela serait du à la diminution de l'activité du potassium.

- le potentiel de repos n'est pas modifié, mais le seuil électrique de stimulation est abaissé ; cette augmentation de sensibilité du muscle dénervé est attribuée à deux facteurs :

- la plus forte résistance de la membrane, ce qui signifie qu'une quantité plus faible de courant est nécessaire pour obtenir une dépolarisation donnée, le courant étant proportionnel à $\frac{1}{\sqrt{Rm}}$

- le fait qu'une dépolarisation plus faible suffit à déclencher un spike propagé.

D'autre part, le muscle dénervé développe une sensibilité considérablement accrue au médiateur normal qu'est l'acétylcholine (AXELSSON - THESLEFF 1959); le fait est surtout marqué dans la région de la plaque motrice, mais la membrane musculaire dénervée se comporte comme une plaque motrice normalement innervée. Ce phénomène est accompagné d'une baisse d'activité cholinestérasique du muscle (FRANK 1959) mais c'est le manque de libération du transmetteur qui serait cause de l'hyper sensibilité (THESLEFF 1961).

De toute façon nous voyons que la dénervation place le muscle dans des conditions différentes de la normale et ne peut être retenue pour l'étude de l'excitabilité directe.

2°) La curarisation :

Cette méthode c'est pas satisfaisante puisque d'une part comme nous le verrons, certains curares ne sont pas dépourvus d'action musculaire pure, et que d'autre part nous serions obligés de superposer deux actions médicamenteuses; celle du curare et celle du produit dont nous voulons étudier l'effet, sans préjudice d'une interaction possible.

3°) La stimulation d'un muscle physiologiquement dépourvu de terminaisons nerveuses

C'est le cas de la partie aneurale du couturier de grenouille, cette région a été d'ailleurs fréquemment utilisée, mais alors que certains expérimentateurs considéraient comme dépourvu de terminaisons nerveuses le quart ou même le

tiers pelvien du muscle, une étude histologique approfondie (PEZARD, MAY 1937) a permis d'établir que seul un huitième pelvien du couturier est rigoureusement aneural. Il paraît alors peu physiologique de confiner l'action d'une drogue à une aussi faible partie de la fibre que l'on veut étudier.

4°) L'emploi d'une technique de stimulation relativement sélective :

Le fait que le muscle ait une chronaxie très supérieure à celle du nerf permet, en utilisant des temps de stimulation assez longs et à condition de le placer dans un champ électrique homogène grâce à des électrodes larges, d'obtenir une réponse musculaire.

C'est cette dernière méthode que nous avons utilisée, car elle permet d'opérer sur le muscle entier, sans altérer son intégrité.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

Comme nous l'avons vu dans l'étude que nous venons de faire sur l'expression de l'excitabilité, il apparaît qu'on ne peut exprimer les modifications réelles de l'excitabilité par les variations de la seule rhéobase trop instable, que d'autre part il n'y a pas de relation directement inverse entre les variations de la chronaxie et celles de l'excitabilité du nerf, mais que la chronaxie peut être considérée comme une bonne caractéristique de l'état d'excitation d'un tissu sous réserve qu'elle reste constante même lorsqu'on fait varier les conditions expérimentales.

Il nous appartenait de vérifier ces affirmations en expérimentant aussi rigoureusement que possible sur le muscle.

Rappelons qu'une vérification identique a été effectuée pour le nerf (QUEVAUVILLER, LEVY, BATHELLIER 1961). Nous avons opéré in vivo sur la grenouille dans les mêmes conditions que pour le nerf. Source : six accumulateurs au Pb de 2 V 6 AH.

Potentiomètre : pouvant donner le $\frac{1}{1\,000}$ de la source avec voltmètre à la sortie.

Boîte de condensateurs type cartouche du $\frac{1}{1\,000}$ de µF à 10 µF mis en circuit par plots; clé de morse à contacts d'argent. Electrodes de fil d'argent rendus impolarisables par dépôt électrolytique de AgCl. Diamètre : 5/10 mm. La grenouille après décérébration et destruction de la moëlle est fixée sur le ventre.

Un des gastrocnémiens est dégagé. Pour chaque série d'essais, la cathode est fixe, seule l'anode est déplacée. Les stimulations sont faites en voltage croissant pour une capacité donnée.

EXCITABILITE NEUROMUSCULAIRE IN SITU

TABLEAU I

Place de l'anode	Patte avant droite	Patte avant gauche	Tendon supérieur	Cloaque	Nuque
Capacité chronaxique μF	0,088	0,086	0,089	0,100	0,096
Voltage chronaxique V	3,76	3,34	2,56	2,42	2,17
Excitabilité	16	21	34	34	44

TABLEAU II

Place de l'anode	Patte avant gauche	Patte avant droite	Tendon supérieur	Nuque
Capacité chronaxique	0,074	0,076	0,074	0,076
Voltage chronaxique	1,64	1,50	1,04	0,90
Excitabilité	11	12	27	31

Nous avons effectué deux groupes d'essais; l'un en plaçant la cathode dans le tendon inférieur du muscle, l'autre en plaçant la cathode dans le corps du muscle. Les résultats sont consignés dans les tableaux I et II.

On peut constater que la chronaxie est relativement constante, alors que le voltage rhéobasique et l'excitabilité varient dans de fortes proportions; il n'est pas possible de déduire de la hauteur des courbes voltages-capacités l'excitabilité du muscle considéré; celle-ci ne peut être appréciée que si les conditions expérimentales sont rigoureusement constantes. Ainsi alors que la chronaxie nous paraît caractéristique d'une structure donnée, la rhéobase reflète l'état actuel de cette structure.

I - CONDITIONS EXPERIMENTALES DES ESSAIS

Etant donné ce qui précède, nous avons été amenés à codifier notre protocole expérimental de façon à obtenir une excitabilité constante. Nous avons opéré in vitro sur le muscle couturier de grenouille.

APPAREILLAGE (Figure I)

- La source est constituée par 6 accumulateurs au Pb, soit 12 V 6 AH.
- un potentiomètre donnant le 1/1000 de la source avec voltmètre à la sortie. Ce voltmètre est muni d'un inverseur de sensibilité et d'une résistance variable permettant de modifier ultérieurement l'une des sensibilités.
- boîte de condensateurs, type cartouche, mis en circuit par plots
  1) de 0,01 à 220 µF
  2) de 0,001 à 10 µF servant de vernier
- clé de Morse à contacts d'argent - inverseur de polarité
- électrodes.

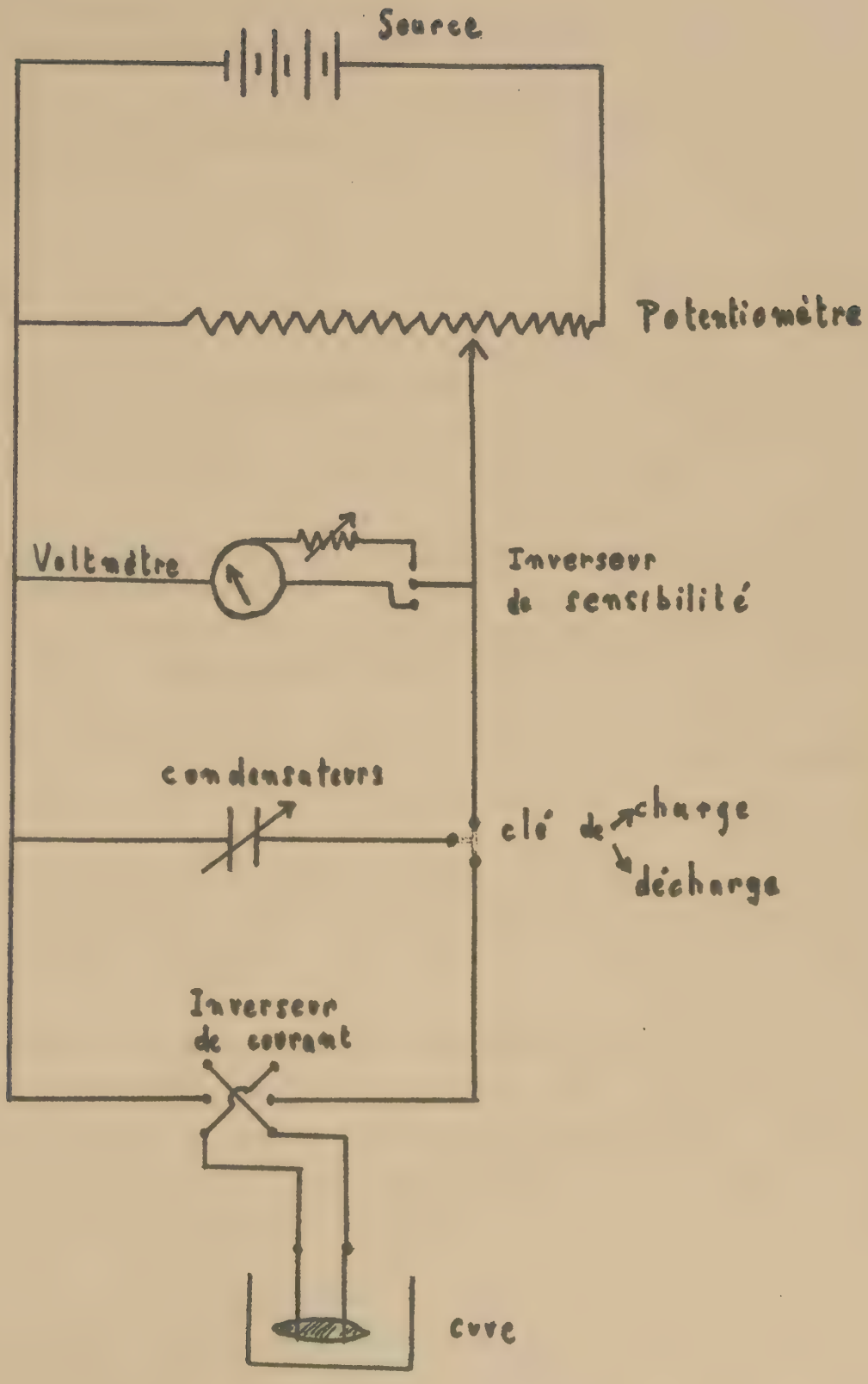

Source
Potentiomètre
Voltmètre
Inverseur
de sensibilité
condensateurs
clé de charge
décharge
Inverseur
de courant
cuve

FIGURE I

a) Pour stimulation neuromusculaire : fils d'argent rendus impolarisables par dépôt électrolytique de AgCl - Diamètre 5/10 mm - écartement 0,5 cm.

b) Pour stimulation musculaire : plaques d'Ag rendus impolarisables par dépôt électrolytique de AgCl.

CUVES (Figure II).

a) Pour stimulation neuromusculaire : cuve de verre de 50 ml de forme cylindrique comportant un orifice latéral pour le passage des électrodes et un crochet de verre à la partie inférieure permettant de fixer le muscle.

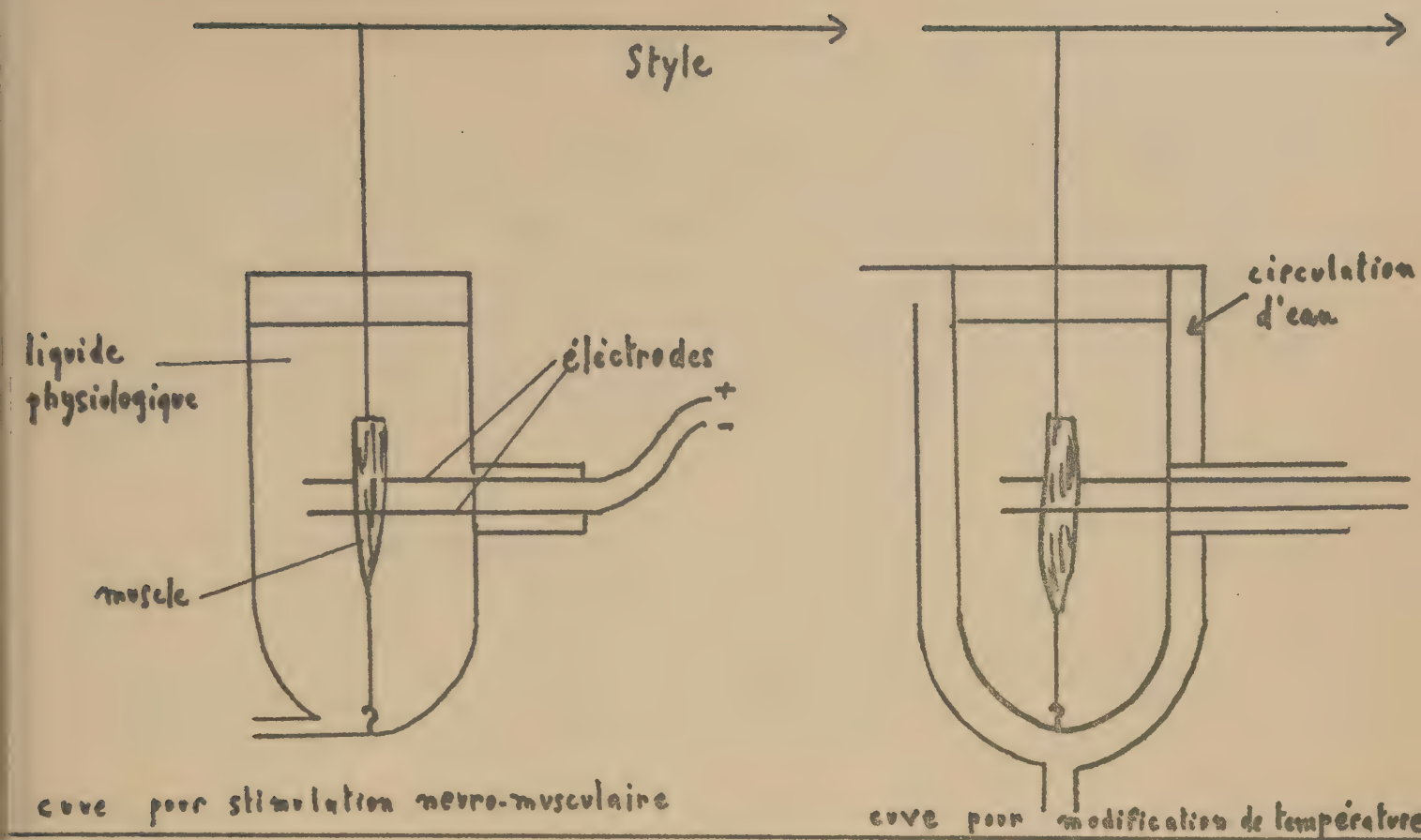
b) Pour stimulation musculaire : Cuve en plexiglass de 50 ml de forme rectangulaire comportant aux extrémités 2 cavités emplies de cire coulée et solidifiée, lesquelles permettent de fixer le muscle et de placer les électrodes plaques; une résistance de 1000 ohms est placée en série.

Il est bon avant d'exposer la technique des mesures, de préciser certains points :

1) Nous avons utilisé les condensateurs comme générateurs de courant ce qui permet très simplement de connaître la constante de temps du courant puisque $T = R_e C_e$, sous résistance constante.

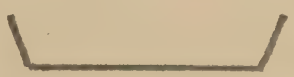
Certes cette forme de courant requiert une énergie relativement forte pour stimuler, car selon OFFNER (1956) on a pu constater que le courant excitant avec le minimum d'énergie est le courant croissant exponentiellement; le courant de forme rectangulaire nécessite 22 % d'énergie supplémentaire et le courant décroissant exponentiellement (tel celui des décharges de condensateurs) 85 %.

2) Nous avons utilisé une technique particulière de stimulation : en effet nous avons opéré en laissant muscle et électrodes immergés dans le liquide physiologique pendant la stimulation, ce qui revient à court-circuiter le muscle par le bain. Cette technique a l'avantage d'éviter la dessication du muscle pendant

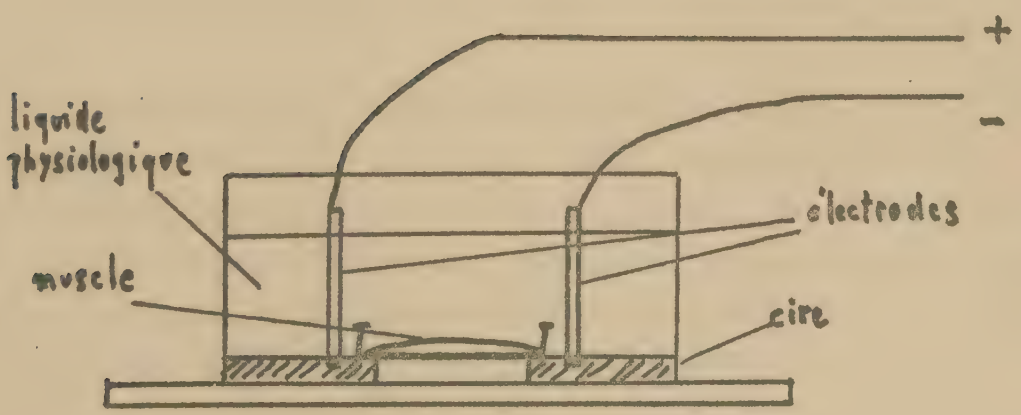


cuve pour stimulation neuro-musculaire

cuve pour modification de température



loupe binoculaire



cuve pour stimulation musculaire

FIGURE II

les essais. D'autre part, elle permet la suppression du shunt qu'utilisait LAPICQUE dans sa technique originale : en effet la préparation musculaire est shuntée par le bain dans lequel elle plonge et même si la résistance de la préparation varie, la résistance du circuit demeure constante, c'est-à-dire que le temps de décharge du condensateur, fonction de cette résistance est bien connu. Nous avons mesuré la résistance du muscle dans nos deux techniques de stimulation, à sec et dans le bain, au moyen d'un Philoscope-Philips PS 342.

Stimulation neuromusculaire :

Résistance totale : 200 ohms

Résistance de la fraction de muscle placé entre les électrodes : 1400 ohms en moyenne, si la résistance musculaire doublait la variation de résistance globale serait inférieure à 8°/₀.

Stimulation musculaire :

Résistance totale : 500 ohms

Résistance du muscle : 15 000 ohms en moyenne.

Ici encore le doublement de la résistance musculaire n'entraînerait qu'une variation de l'ordre de 8 % dans la résistance totale du circuit. De plus, l'adjonction d'une résistance de 1000 ohms en série avec la préparation (permettant d'allonger le temps de passage du courant) ramène cette variation hypothétique à 3 %.

3) Nous avons utilisé un liquide physiologique particulier :

Un muscle placé dans du Ringer perd du potassium (LING - GERARD 1949a), à plus forte raison le fait de stimuler la fibre musculaire provoque une sortie de potassium et une entrée de sodium; ceci peut donc modifier les caractéristiques ioniques et d'autre part si la stimulation est répétée, ce phénomène peut entraîner une baisse d'excitabilité, et de fait, l'excitabilité du muscle placé dans du liquide de Ringer n'est pas constante. D'autre part la sortie de K peut entraîner une baisse du P.M. (LING - GERARD 1949). Or si on ajoute du glucose au liquide baignant une fibre ainsi épuisée, on constate que la teneur de la solution diminue en K, augmente en Na et que la fibre est de nouveau capable de répondre à un stimulus

EXCITABILITE NEUROMUSCULAIRE IN VITRO DANS LE LIQUIDE PHYSIOLOGIQUE

TABLEAU III

Temps (minutes)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
E	0,81	0,95	0,98	1	0,93	0,99	0,93	0,94	0,98	0,99	1,01

WEBER (1960) interprète ce phénomène en disant que le glucose a permis par son apport énergétique un mouvement ionique inverse de celui que provoque l'excitation.

Nous avons alors étudié l'action de différents mélanges de liquide de Ringer et de soluté glucosé isotonique à 50°/₀₀

	Ringer	Soluté glucosé isotonique
a)	50 %	50 %
b)	66 %	33 %
c)	80 %	20 %
d)	85 %	15 %

Les mélanges a et b ont provoqué une hausse d'excitabilité dans le temps : avec le mélange c l'excitabilité est restée constante pendant au moins 100 minutes. Tableau III.

Nous avons donc utilisé ce mélange comme liquide physiologique. Nous l'avons préparé en ajoutant extemporanément le soluté glucosé au liquide de Ringer.

Composition du liquide physiologique :

NaCl : 5,20 g = 89 mM
K Cl : 0,112 g = 1,48 mM
$CaCl_2 6OH_2$: 0,096 g = 0,44 mM
CO_3HNa : 0,16 g = 1,9 mM
PO_4HNa_2 : 0,008 = 0,000056 mM
Glucose : 10 g = 55,5 mM
Eau distillée QSP 1 litre.

Nous avons vérifié que air comprimé, oxygène, carbogène en bulle à bulle n'améliorent pas la stabilité de la préparation et nous n'avons donc pas jugé utile l'adjonction d'un courant gazeux.

4) Nous avons opéré dans des conditions déterminées de température et de pH.

- si le potentiel de membrane est indépendant du pH entre 5 et 10 (LING - GERARD 1949a), l'action de diverses substances telles que les anesthésiques locaux, en est tributaire, ainsi nous avons ajusté à pH 7 le liquide physiologique au moyen de ClH $\frac{N}{10}$ ou de NaOH $\frac{N}{10}$.

- en ce qui concerne la température : il est bon de travailler toujours à température à peu près constante.

En effet, le potentiel de membrane varie avec la température (LING - GERARD 1949). Le Q_{10} du potentiel de membrane du sartorius est de 1,1 entre 4 et 30° (LING & WOODBURY); au-dessus de 30° apparaît une altération et le potentiel de repos diminue avec l'augmentation de température.

Nous avons étudié les variations d'excitabilité en fonction de la température. Pour ce faire, nous employons une cuve semblable à celle utilisée pour l'étude de l'excitabilité neuromusculaire, mais pourvue d'une circulation d'eau, Figure II; on relie cette cuve à la source chaude ou froide et la circulation d'eau est réalisée grâce à un léger courant d'air comprimé. On utilise les 2 couturiers en parallèle, l'un est laissé à température ambiante $\simeq$ 20°, l'autre subit les variations de température.

a) Hausse de la température :

Entre 20 et 30°, les différences ne sont pas significatives; à partir de 35°, l'excitabilité subit une baisse notable et irreversible correspondant à l'altération de la cellule.

b) Baisse de la température :

L'excitabilité subit une baisse nette lorsque l'on passe de 20° à 10° Ce phénomène est réversible (Diagramme II). Nous retrouvons ici les résultats de BENOIT et BEAUVALLET 1939.

EFFET DE L'ABAISSEMENT DE TEMPERATURE SUR L'EXCITABILITE

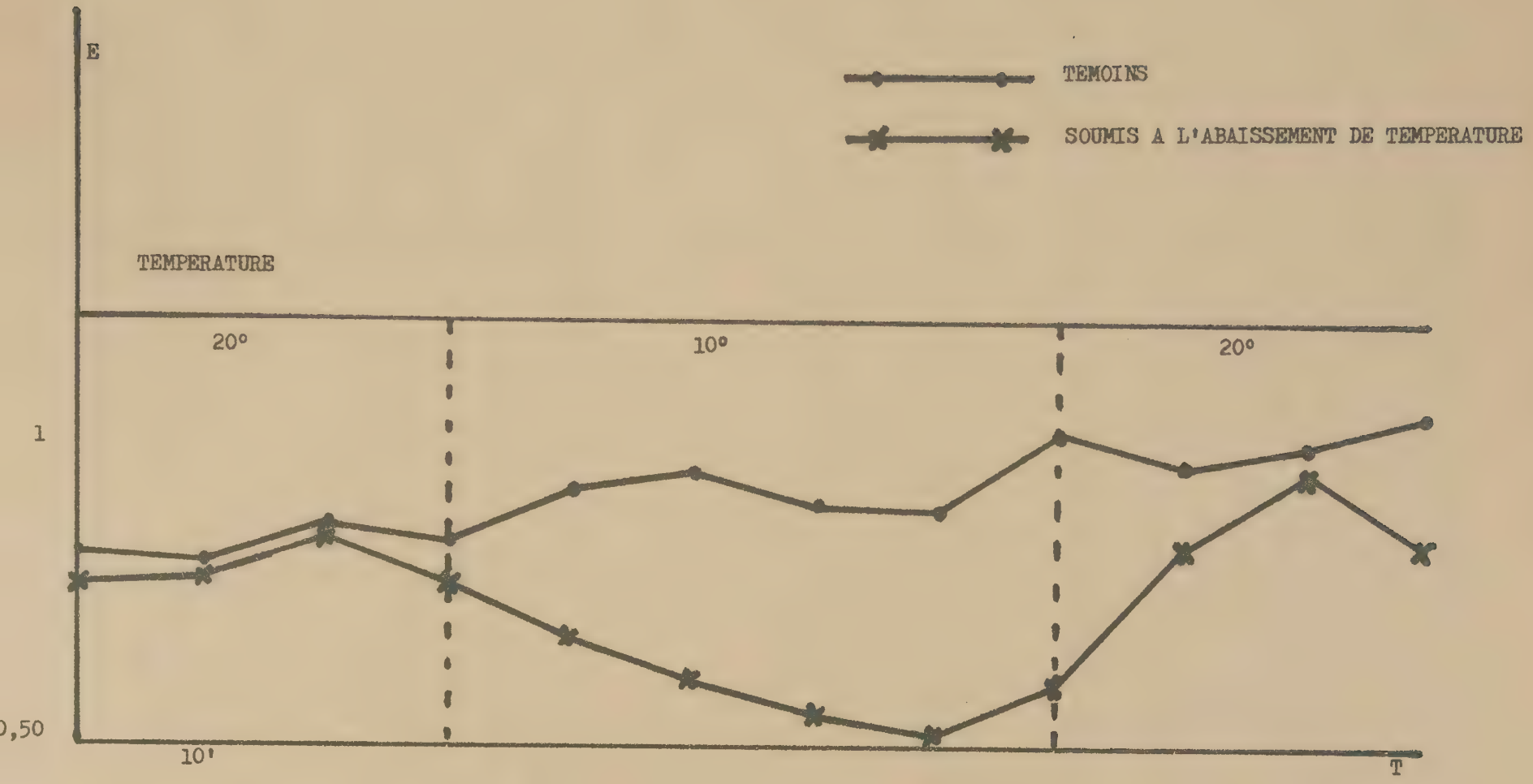


DIAGRAMME II

Ainsi excitabilité et potentiel de membrane paraissent subir des modifications parallèles sous l'influence de la température; ceci est en contradiction comme nous le verrons avec les résultats obtenus au moyen de substances chimiques La raison en est sans doute que les conditions normales de température respectées par nous : 20 à 22° correspondent à un optimum de fonctionnement pour un muscle acclimaté à la température ambiante, et que tout déplacement en plus ou en moins vis-à-vis de cet optimum entraîne une baisse de rendement par rupture d'équilibre, celui-ci étant maximum lorsque l'énergie potentielle est maximale.

5) Au contraire certains facteurs ne nous ont pas semblé modifier les résultats obtenus :

- le sexe des grenouilles
- le poids des grenouilles; pas de différences sensibles pour des animaux de 25 à 60 g.

Mais il est évident que nous ne nous préoccupons ici que de valeurs relatives; rappelons que A. QUEVAUVILLER avait noté des variations de la chronaxie avec le poids.

TECHNIQUE DES MESURES

Les grenouilles sont conservées 24 h à la température du laboratoire avant l'expérience. L'animal décérébré et moëlle détruite est pesé et fixé sur le dos. Les deux couturiers sont disséqués au moyen de tiges de verre mousses, les aponévroses sont sectionnées. Le muscle ne présente pas de contraction pendant cette opération, sauf au moment de la section du nerf. Les muscles sont placés entre deux épaisseurs de coton imbibé de liquide physiologique en attendant le montage.

STIMULATION NEUROMUSCULAIRE

Le muscle est placé dans la cuve de verre. L'extrémité rotulienne est fixée par un fil au crochet de verre situé dans le bas de la cuve; l'extrémité pelvienne est reliée à un myographe équilibré de façon à obtenir une sensibilité

maximale. Les électrodes sont introduites par l'orifice latéral et viennent au contact du muscle de part et d'autre de celui-ci. La cuve est remplie de liquide physiologique et les contractions, c'est-à-dire les déplacements du myographe sont observées au moyen d'une forte loupe. On laisse reposer I heure la préparation puis les essais ont lieu toutes les dix minutes.

On effectue quatre mesures de contrôle ; on introduit la substance à étudier immédiatement après la dernière mesure de contrôle et on étudie l'effet produit pendant 50 minutes (toujours à raison d'une mesure toutes les dix minutes) On attend dix minutes après introduction du produit pour éviter l'interaction entre les contractions qu'elle peut induire directement et celles provoquées par le stimulus électrique. Le produit étudié reste dans le bain pendant toute la durée de l'essai; nous étudions donc une action prolongée. Les substances étudiées sont dissoutes dans du liquide physiologique (le plus souvent on fait une solution mère dans l'eau distillée et l'on dilue ensuite) et introduites sous un volume inférieur ou égal au 1/100 du volume total.

Dans ce type d'expériences, nous n'avons mesuré que l'excitabilité; en effet, nous appuyant sur la constance relative de l'énergie dans les temps courts, nous avons utilisé volontairement des temps plus courts que la chronaxie (de l'ordre de 0,I ms) de façon à éviter la stimulation musculaire pure. Cette méthode permet d'explorer l'ensemble du complexe neuromusculaire; toute incidence sur une partie quelconque de celui-ci pourra donc être mise en évidence.

STIMULATION MUSCULAIRE

Le muscle est fixé dans la cuve de plexiglass au moyen de fines aiguilles de verre; il est sous très faible tension, et l'on a comme dans le cas précédent une stimulation isotonique; on sait en effet que la fatigue intervient plus tôt chez un muscle chargé que chez un muscle libre (BUCHTAL-LINDHARD I939). Les électrodes-plaques sont disposées à chaque extrémité du muscle, à environ 0,20 cm de celui-ci; le muscle est alors placé une fois la cuve remplie, dans un champ électrique homogène.

Nous avons ici mesuré la rhéobase et la chronaxie muculaires de l'ordre de 10ms en moyenne, et obtenu le plus souvent une courbe voltage-capacité homogène; cependant dans certains cas on observe dans les temps plus courts une discontinuité que l'on peut attribuer à la réponse nerveuse (Diagramme III).

Mais de toute façon au cours de nos essais les chronaxies musculaires ne se sont jamais abaissées suffisamment pour que les résultats puissent préter à confusion. Cette méthode permet une étude des substances agissant sélectivement sur la fibre musculaire.

Les résultats obtenus sont étudiés statistiquement; on fait d'abord la moyenne des 4 mesures de contrôle et on fait la différence entre cette moyenne et les valeurs trouvées après action d'une substance donnée, soit X; on calcule alors la moyenne $\bar{X}$, la moyenne des carrés $\bar{x}^2$ on obtient ensuite le carré de "l'écart-type échantillon".

$$\sigma_e^2 = \bar{x}^2 - (\bar{x})^2$$

Le carré de l'écart-type moyenne "

$$\sigma_m^2 = \frac{\sigma_e^2}{n-1} = \frac{\bar{x}^2 - (\bar{x})^2}{n-1}$$

On prend n-1, car il y a moins de 30 animaux par essai,

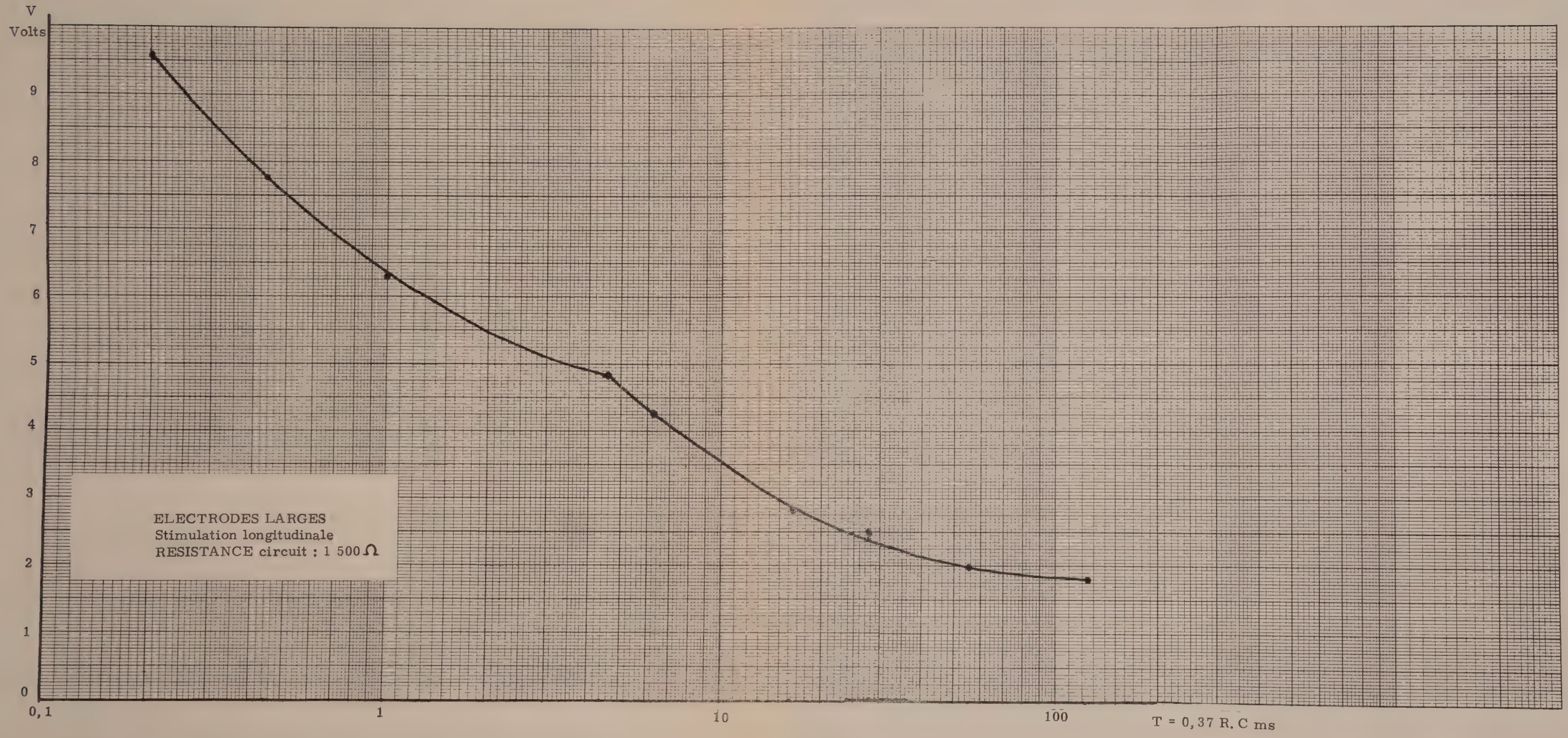
$$\sigma m = \sqrt{\frac{\bar{x}^2 - (\bar{x})^2}{n-1}}$$

On calcule alors le coefficient de Student,

$$t = \frac{\bar{x}}{\sigma m}$$

On voit alors si le résultat est significatif en fonction du degré de liberté n-1.

Diagramme III



II - RESULTATS

A) Etude des modifications de l'excitabilité sous l'influence des substances dites dépolarisantes

1) Le potassium :

Nous avons vu que l'on peut en première approximation considérer le potentiel de repos comme produit par une pile au potassium. L'ion potassium agit de façon non sélective sur le complexe neuromusculaire puisque son effet intéresse aussi bien la fibre nerveuse que la plaque motrice. Il provoque la dépolarisation de la membrane nerveuse et de la membrane musculaire et augmente puis diminue l'amplitude du potentiel de plaque motrice. Ce phénomène est dû à l'augmentation du rapport Ke/Ki quoique certains auteurs pensent à une action directe de l'ion sur le protoplasme (LORENTE DE NO 1947).

La rapidité et l'intensité de l'action dépendent de la dose utilisée : avec de faibles doses 5 à 10 mM la dépolarisation maximale est atteinte en 15 à 40 minutes, mais 80 % de celle-ci est atteinte en 5 minutes (SANDOW - MANDEL 1951).

En passant de 2,5 à 140 mM de K, on obtient en moins d'un dixième de seconde une dépolarisation musculaire de près de 100 mv (MULLINS 1961). Cette dépolarisation persiste pendant tout le temps du contact; le retour à la normale après lavage est d'autant plus lent que le contact a été plus long (ETZENSPERGER 1961). Ceci est dû au fait que le potassium qui a pénétré dans la fibre ressort plus lentement qu'il n'est rentré car la perméabilité membranaire est faible vis-à-vis des mouvements de cet ion vers l'extérieur (HODGKIN - HOROWICZ 1959).

Nous avons étudié l'effet de faible doses de potassium : nous avons en effet triplé puis quintuplé la concentration par rapport à celle de notre liquide physiologique (1,48 mM), soit 4,45 et 7,20 mM/litre, ce qui correspond à des dépolarisations approximatives de 2,5 et 6 mv en ce qui concerne la membrane musculaire (SANDOW - MANDEL).

- En ce qui concerne l'excitabilité neuromusculaire :

. La dose K × 3 ne modifie pas significativement la réponse.

. La dose K × 5 a provoqué régulièrement un blocage de la préparation, par contre un lavage par du liquide physiologique nouveau restaure l'excitabilité.

- Pour le muscle :

. La dose K × 3 ne modifie pas ici encore l'excitabilité, mais par contre on peut noter une baisse lente de la chronaxie.

. La dose K × 5 provoque une hausse très importante de l'excitabilité en 20 à 30 minutes, puiscelle-ci baisse et devient légèrement inférieure à la valeur de départ; simultanément la chronaxie accuse une baisse importante qui subsiste alors même que l'excitabilité est redevenue normale (Diagramme IV). Cette baisse de chronaxie confirme les expériences de BROSTEANU, BROSTEANU 1952, l'emploi de doses plus fortes K × 10 provoque un blocage de la préparation.

Comment interpréter ces résultats :

a) On obtient un effet inverse avec la même dose sur le complexe neuromusculaire et la fibre musculaire. On peut penser que le phénomène est dû à ce que la plaque motrice est relativement plus sensible que les fibres nerveuses ou musculaires à l'ion K+ (FESSARD). En effet la dose K × 5 provoque déjà une diminution du potentiel de la plaque motrice d'où baisse d'excitabilité neuromusculaire, alors qu'elle n'entraîne encore qu'une dépolarisation modérée de la fibre musculaire avec augmentation concomitante de l'excitabilité.

b) L'action du potassium sur la fibre musculaire est diphasique selon la dose et dans le temps :

le premier fait est facilement interprétable :

Une faible dépolarisation, nous l'avons vu, facilite la génèse du potentiel d'action et augmente l'excitabilité.

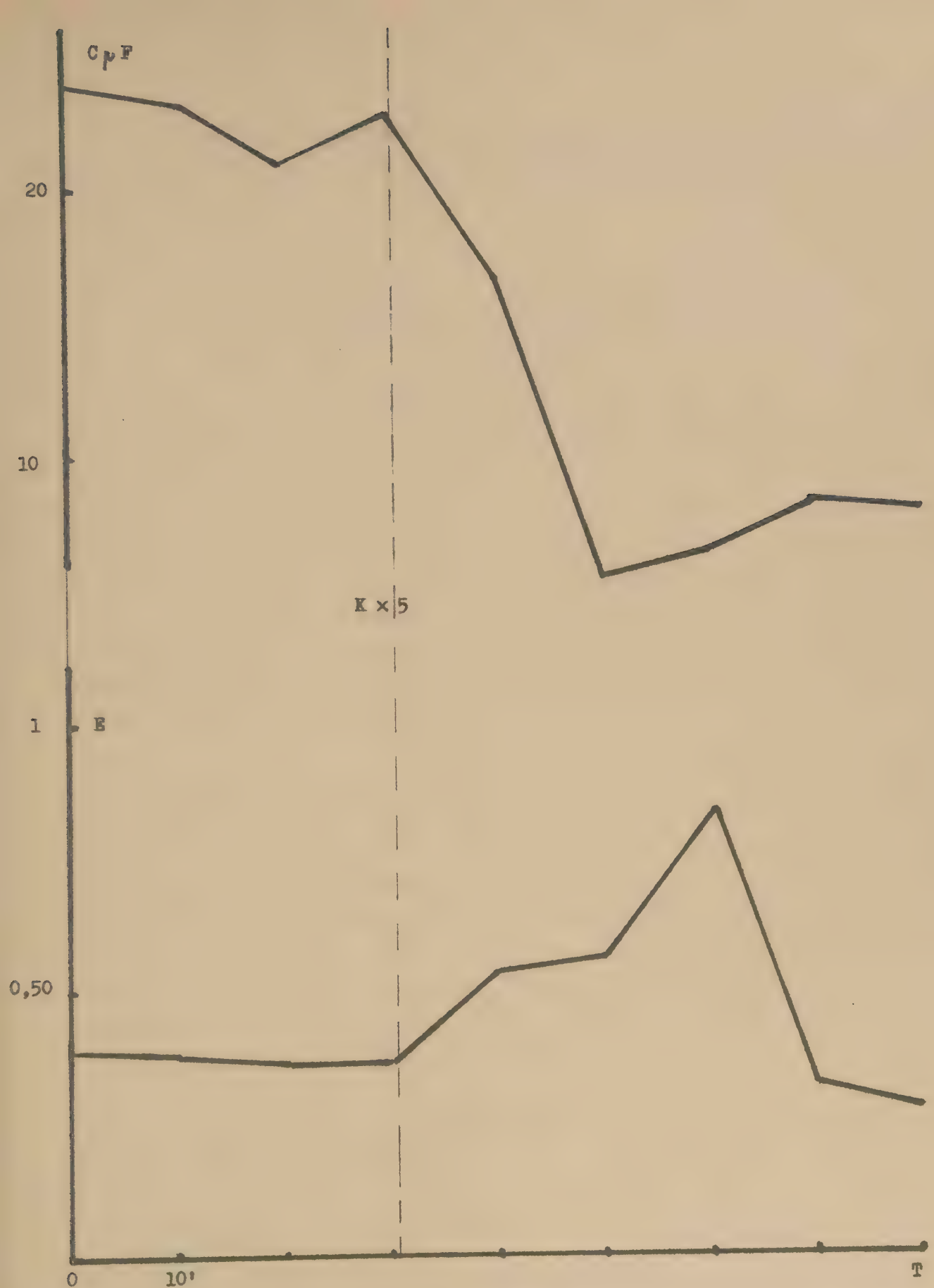


DIAGRAMME IV

Au contraire une dépolarisation plus marquée rend la fibre moins sensible ou même insensible à la dépolarisation ultérieure provoquée par le stimulus électrique.

- L'inversion d'action d'une même dose K x 5 avec le temps ne peut s'expliquer de la même façon :

En effet, cette inversion se produit en moyenne 30' après avoir fait agir la drogue; il n'est donc pas possible d'admettre qu'elle provienne d'une dépolarisation exagérée, puisque le potentiel de membrane est déjà stabilisé. On peut comparer ce phénomène aux observations de SUZUKI (1956); on a en quelque sorte une dépression cathodique sous l'influence d'une dépolarisation prolongée, c'est-à-dire qu'après la variation d'excitabilité correspondant à la loi de l'électrotonus, on assiste à une variation opposée qui serait due à des modifications de la membrane du point de vue perméabilité. On a constaté que l'augmentation du potassium extracellulaire provoque une augmentation transitoire de l'efflux de potassium (WHITTAM - GUINNEBAULT 1960).

D'autre part, si on dissout KCl dans du Ringer, on obtient une hausse du potassium cellulaire; on peut se demander si cette hausse ne serait pas responsable de la chute d'excitabilité; nous avons en effet vérifié expérimentalement que l'augmentation de K intracellulaire par augmentation de la pression osmotique du bain (au moyen de saccharose) entraîne rapidement l'annulation de la réponse musculaire; il y a en fait découplage de l'excitation et de la contraction car le potentiel d'action se produit toujours (HODGKIN - HOROWICZ 1957). Cependant cette hypothèse n'est pas valable si l'on considère que la hausse de K cellulaire provoque une hyperpolarisation (ADRIAN R.N.).

Quant à la baisse de la chronaxie musculaire, elle paraît indépendante des modifications d'excitabilité.

2) Acétylcholine et anti-cholinestérasique dépolarisants :

Le pouvoir dépolarisant de l'acétylcholine sur la plaque motrice est connu depuis longtemps : BUCHTAL et LINDHARD (I937), KUFFLER (I943); RIKER (I953) DEL CASTILLO, KATZ (I957 b) etc...

Elle diminue fortement la résistance de la membrane et augmente de façon non sélective la perméabilité aux ions. Son rôle comme nous l'avons vu ne se confinerait pas à la jonction neuromusculaire mais s'étendrait à la conduction dans le nerf et le muscle (NACHMANSON).

Mais il est bien évident que la capacité de pénétration d'une substance ainsi que la place des récepteurs susceptibles de se combiner avec elle conditionnent ses possibilités d'actions; or si dans des conditions toutes spéciales, l'Acétylcholine s'est montrée capable par exemple d'affecter la conduction nerveuse (NACHMANSON I96I-I963), ce corps n'agit normalement qu'au niveau de la plaque motrice à cause de la situation externe des récepteurs. En effet DEL CASTILLO - KATZ (I957 a) ont montré que l'application ionophorétique d'acétylcholine à l'intérieur de la plaque motrice est inefficace. Ces récepteurs se présenteraient comme des pores de diamètre 12 à 14 Å comportant un pourtour anionique où se fixent les ammoniums quaternaires (WASER I957).

D'autre part la destruction de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase rend plus difficile l'étude de son action prolongée. Nous avons étudié l'action de solutions plus ou moins concentrées de ce corps en présence d'un anti-cholinestérasique l'ésérine, utilisé à dose suffisamment faible pour ne pas influencer par lui-même l'excitabilité. Nous reprendrons ensuite l'étude des anticholinestérasiques employés seuls. Nous avons utilisé le chlorure d'Acétylcholine à la concentration 10^{-6} et 10^{-4} soit 0,0050 mM/l et 0,50 mM/l et le salicylate d'ésérine aux concentrations 10^{-7} pour le complexe neuromusculaire et $5\ 10^{-5}$ pour la fibre musculaire soit 0,00025 mM/l et 0,06 mM/l.

a) Faibles doses d'Acétylcholine :

En ce qui concerne l'excitabilité neuromusculaire nous avons opéré de deux façons :

- d'une part nous avons fait agir la dose 10^{-6} d'Acétylcholine seule pendant 30 minutes, puis nous avons introduit la dose 10^{-7} d'ésérine (Diagramme V).

- d'autre part, nous avons fait précéder de 10 minutes par la dose 10^{-7} d'ésérine, l'action de l'Acétylcholine 10^{-6} (Diagramme VI).

Dans le premier cas l'Acétylcholine 10^{-6} utilisée seule provoque lors de son adjonction de légères contractions spontanées mais ne modifie pas de façon significative l'excitabilité, par contre après érésine on note une hausse très nette.

L'Acétylcholine est ici hydrolysée partiellement et ne peut exercer son effet dépolarisant; par contre après l'action de l'ésérine, la cholinestérase est inhibée et le médiateur libéré par la plaque motrice sous l'effet du stimulus peut alors ajouter son effet à celui de l'Acétylcholine extrinsèque en partie détruite; on obtient en quelque sorte un rappel d'action.

Dans le second cas, après ésérine, l'Acétylcholine provoque une augmentation faible mais significative d'excitabilité; la substance non hydrolysée ajoutant son effet à celui du médiateur libéré par le stimulus, on peut se demander si la quantité totale d'Acétylcholine présente n'est pas proche des concentrations qui diminuent l'excitabilité, ceci expliquerait (comme nous le verrons plus loin) la faible augmentation constatée.

b) Fortes doses d'Acétylcholine :

Nous avons fait agir sur nos deux types de préparation la dose 10^{-4} le muscle a présenté de violentes contractions au moment de l'addition de la substance.

L'excitabilité neuromusculaire subit une baisse immédiate et durable (Diagramme VII).

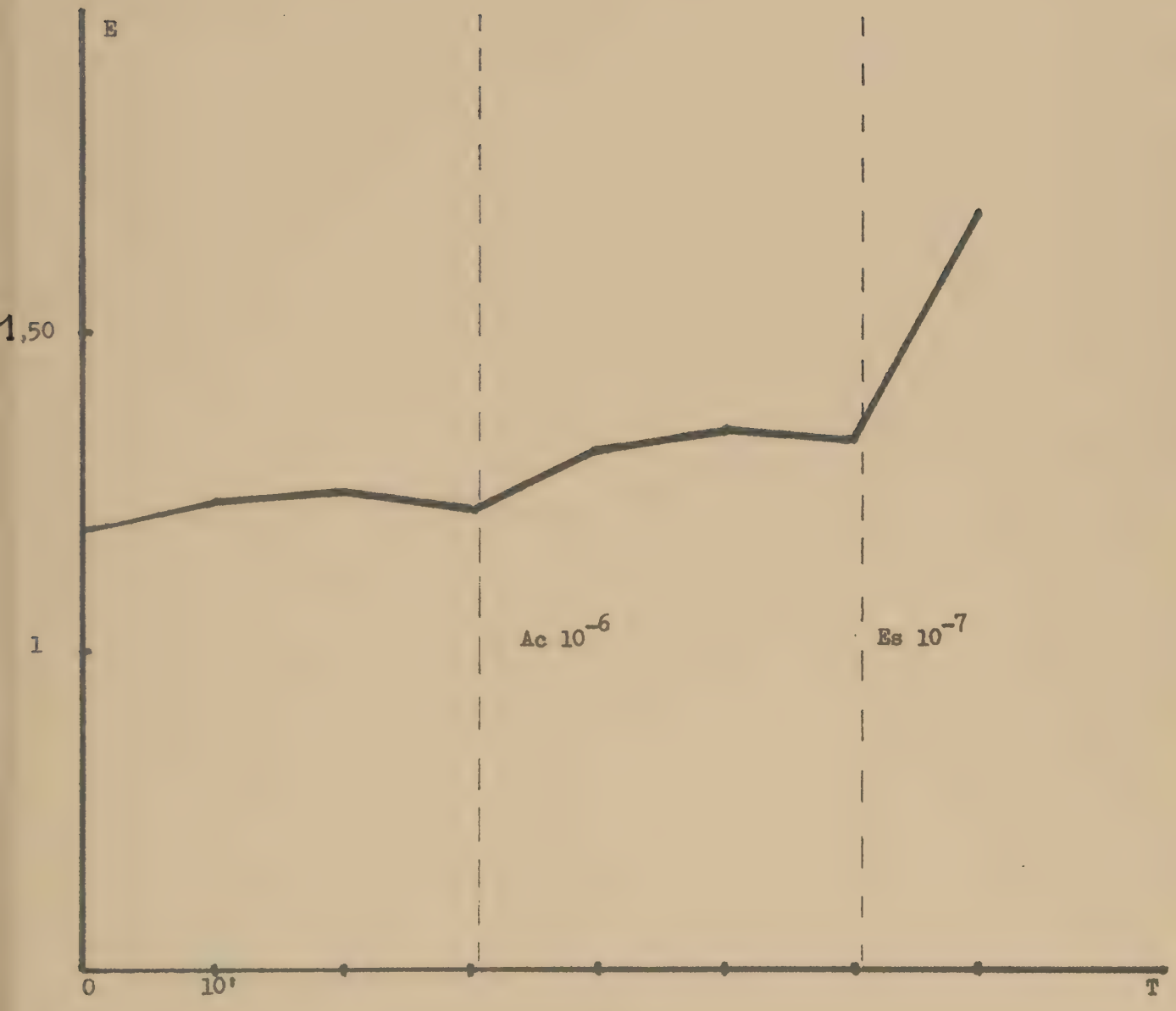


DIAGRAMME V

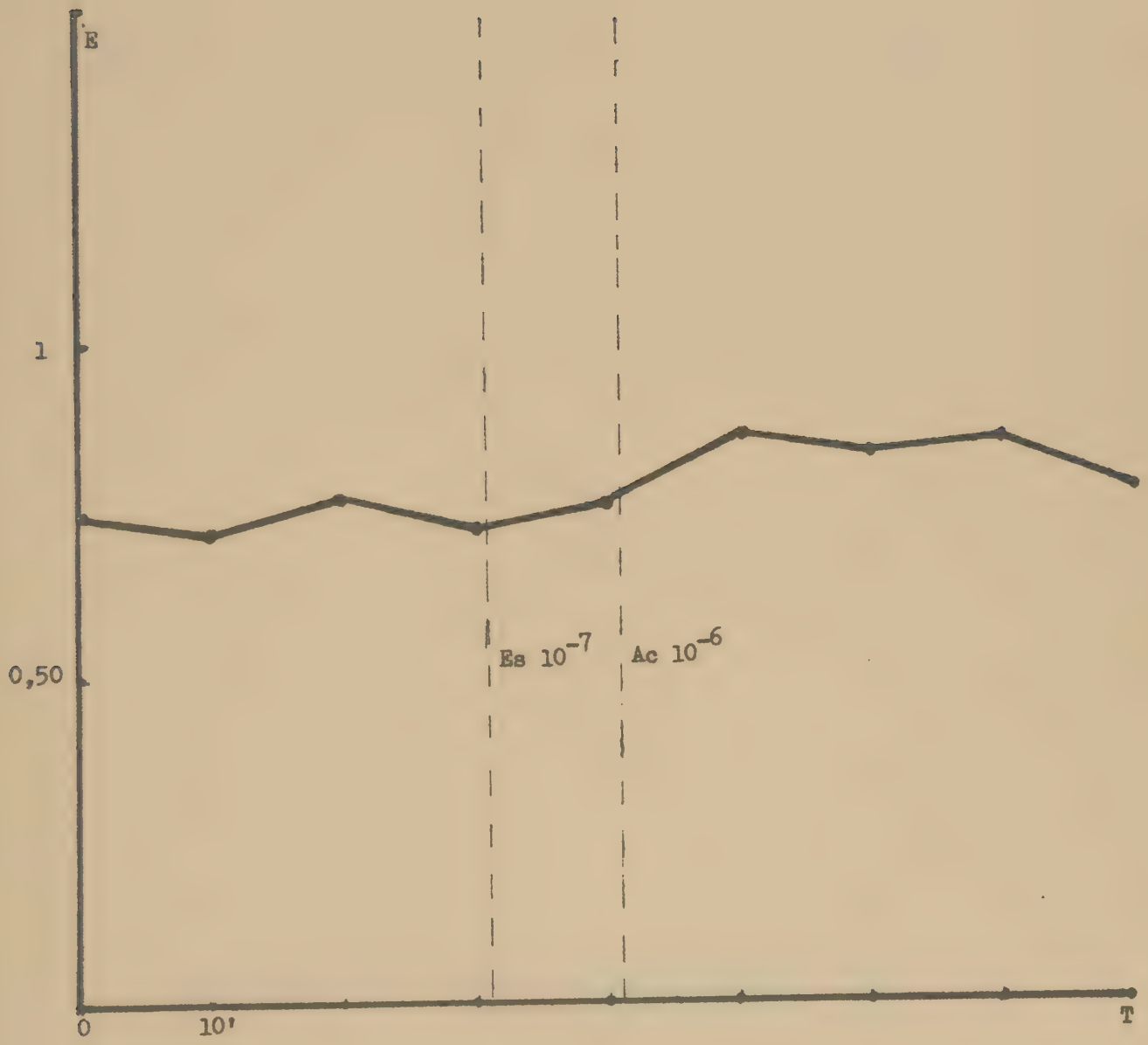


DIAGRAMME VI

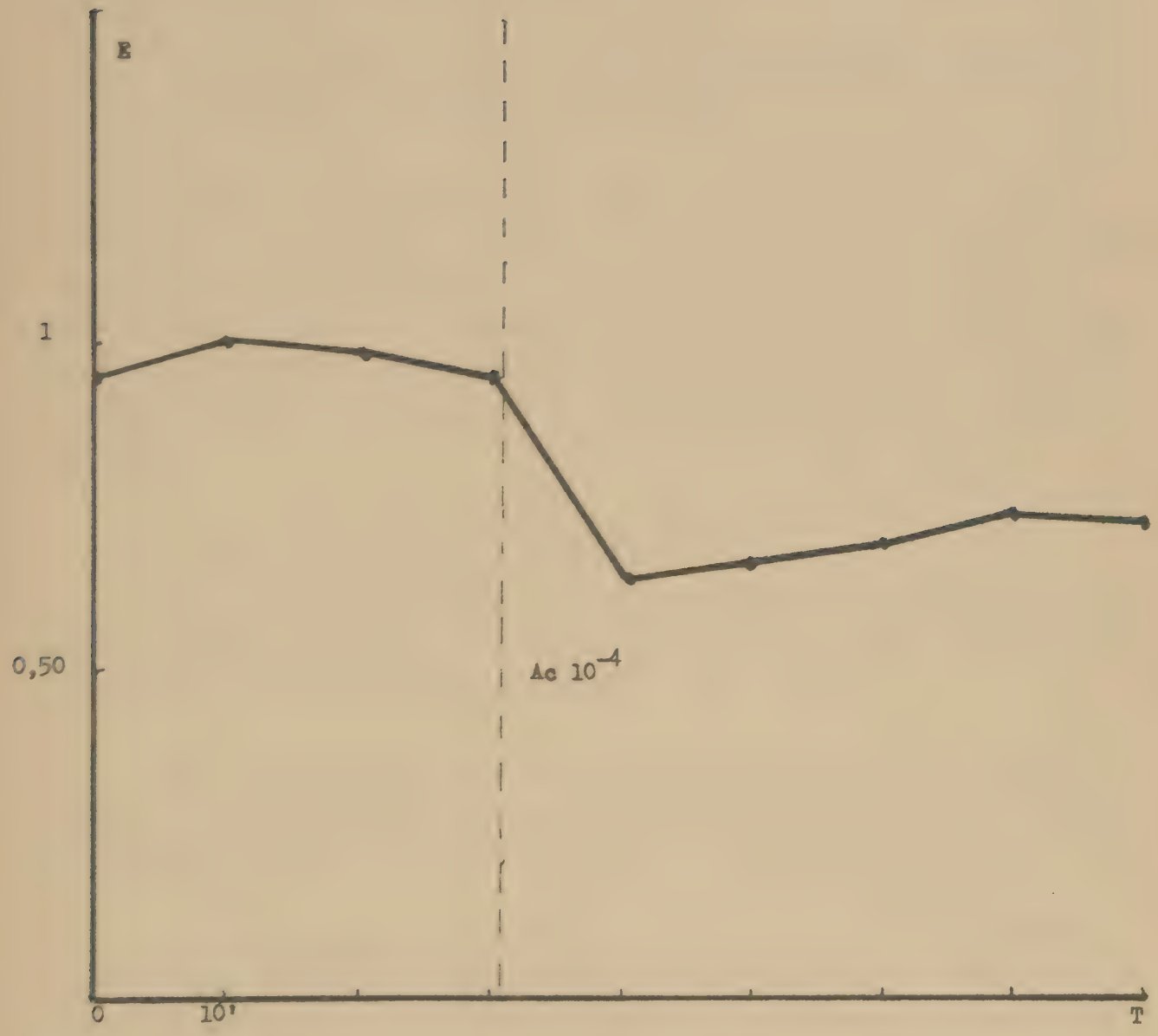


DIAGRAMME VII

Ni l'excitabilité, ni la chronaxie musculaire ne sont modifiées par cette dose utilisée seule ou après une dose 5.10^{-5} d'ésérine. L'affinité de l'Acétylcholine vis à vis de la plaque motrice se trouve ici largement confirmée (ce qui n'exclut pas répétons-le son rôle possible dans les autres structures excitables et conductrices).

Le blocage observé s'accompagne d'une dépolarisation anormalement prolongée de la plaque motrice. (THESLEFF 1956 - GROB 1961).

Mais alors que l'inhibition persiste, la dépolarisation n'est que de courte durée; la plaque motrice développe une insensibilité au médiateur; cette désensibilisation a été attribuée à l'altération des récepteurs; cette hypothèse est compatible avec le fait que la résistance de la membrane est normale après la repolarisation ce qui signifie que cette deuxième partie du phénomène n'affecte pas la perméabilité ionique; on est donc passé d'un blocage dépolarisant à un blocage non dépolarisant.

c) Anticholinestérasiques dépolarisants :

On peut dissocier l'effet anticholinestérasique de l'action dépolarisante ainsi aborderons nous l'action d'un anticholinestérasique non dépolarisant, l'ésérine dans la deuxième partie de notre étude.

Nous avons étudié l'effet de la prostigmine ou néostigmine; ce dérivé ammonium quaternaire dépolarise le couturier de grenouille (RIKER 1953) et augmente puis diminue l'amplitude du potentiel de plaque motrice (ECCLES - MC FARLANE 1949).

Nous avons étudié l'effet d'une dose relativement élevée de prostigmine concentration 10^{-5} soit 0,03 mM/litre. Nous n'avons observé aucune variation de l'excitabilité tant neuromusculaire que musculaire. La chronaxie musculaire n'est pas modifiée.

Quelques points sont à préciser en ce qui concerne les modalités d'action de la prostigmine; ce dérivé ammonium quaternaire passe très difficilement à travers les membranes excitables par suite de sa faible liposolubilité; c'est ainsi

qu'il se montre incapable de bloquer la conduction nerveuse, qu'il n'abolit pas le potentiel d'action musculaire.

La prostigmine n'inhibe que la cholinestérase extracellulaire, alors qu'un autre anticholinesthérasique dépolarisant l'hexaéthyl tétra phosphate (H.E.T.P.) pénètre dans la cellule, inhibe l'extrusion du sodium et rend le muscle insensible à la stimulation directe (VAN DER KLOOT 1958). Ainsi le facteur de perméabilité paraît conditionner de façon importante l'effet d'une substance sur l'excitabilité.

3) Curarisants acétylcholinomimétiques ou leptocurares :

On a depuis longtemps fait la différence, parmi les agents qui bloquent le transmission neuromusculaire, entre acétylcholinomimétiques et curarimimétiques.

Les produits acétylcholinomimétiques possèdent un pouvoir dépolarisant au niveau de la plaque motrice. La dépolarisation obtenue est plus tardive qu'avec l'acétylcholine, mais aussi beaucoup moins fugace (DEL CASTILLO - KATZ 1957 b) car les dérivés sont peu ou pas sensibles à l'hydrolyse enzymatique.

D'autre part, il est maintenant admis que la dépolarisation s'étendrait à la membrane musculaire elle-même.

C'est ainsi que des molécules marquées de Décaméthonium se fixent non seulement sur la plaque motrice mais dans un large rayon alentour -(WASER 1963).

Nous avons étudié l'effet du dibromure de décaméthonium et du diiodure de succinyldicholine ou suxamethonium sur l'excitabilité neuromusculaire.

Le décaméthonium à la concentration 10^{-6} soit environ 0,0025 mM/l produit une augmentation significative de l'excitabilité après 20 minutes on obtient un retour à la normale (Diagramme VIII).

Nous n'avons pu expérimenter correctement la concentration 10^{-5} car elle produit des contractions spontanées.

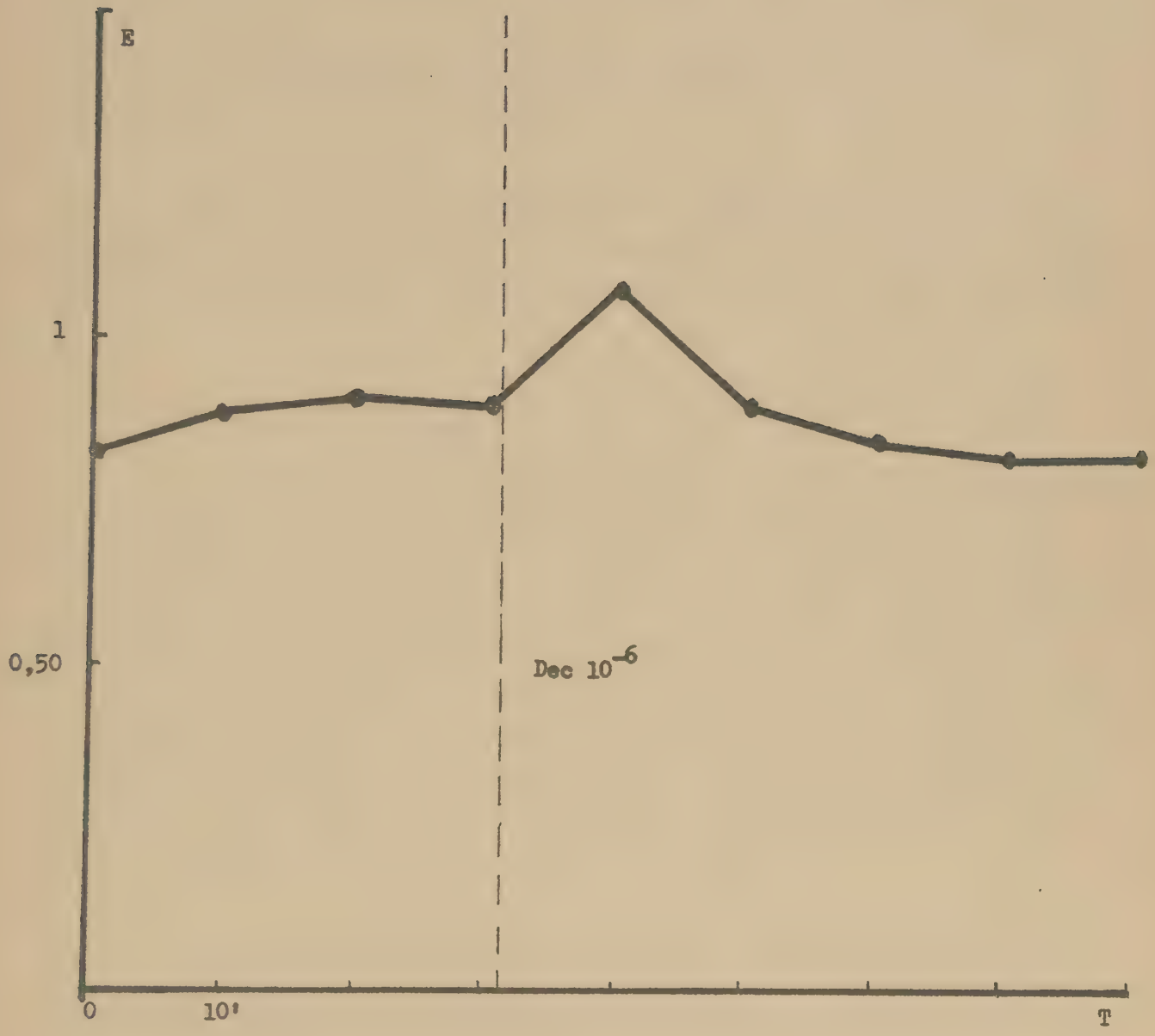


DIAGRAMME VIII

La succinyldicholine entraîne à la concentration 10^{-6} (soit 0,0018mM/l) une hausse d'excitabilité qui se poursuit pendant vingt minutes environ, puis on observe un retour à la normale 30 minutes après (Diagramme IX).

A la concentration 10^{-5}, on obtient immédiatement une baisse très importante de l'excitabilité (Diagramme X).

Nous avons d'autre part fait agir cette même concentration sur la préparation musculaire; on observe une hausse transitoire de l'excitabilité; la chronaxie musculaire subit pendant le même temps une baisse significative (Diagramme XI).

Deux faits sont à noter :

a) Les curarisants acétylcholinomimétiques produisent comme le potassium une modification diphasique de l'excitabilité selon la dose et selon le temps; ceci est en relation avec l'occupation des récepteurs de la plaque motrice; en effet, la surface de la zone occupée par le décaméthonium par exemple passe par un maximun à 30 secondes après contact, diminue ensuite puis augmente de nouveau après dix minutes; il est vraisemblable que tout d'abord de nombreux récepteurs de la paroi extérieure de la membrane sont occupés ce qui conduit à la dépolarisation et correspond à l'augmentation d'excitabilité, puis il se produit un déplacement vers l'intérieur de la plaque motrice et enfin après 15 minutes un supplément de drogue se concentre dans la région environnante (WASER 1963).

Ces molécules dépolarisantes produiraient un resserrement de la membrane entre les pores préformées de la membrane synaptique tandis qu'elles se fixent sur les récepteurs cholinergiques et modifient ainsi la structure de la membrane tout en permettant le passage des ions.

D'autre part l'inhibition neuromusculaire que nous avons observée ne serait pas homogène; en effet, en dépit de sa persistance, la plaque motrice se repolarise en dix à douze minutes (THESLEFF 1955); on aurait donc, comme dans le ces de l'acétylcholine utilisée à forte dose, passage du blocage dépolarisant au

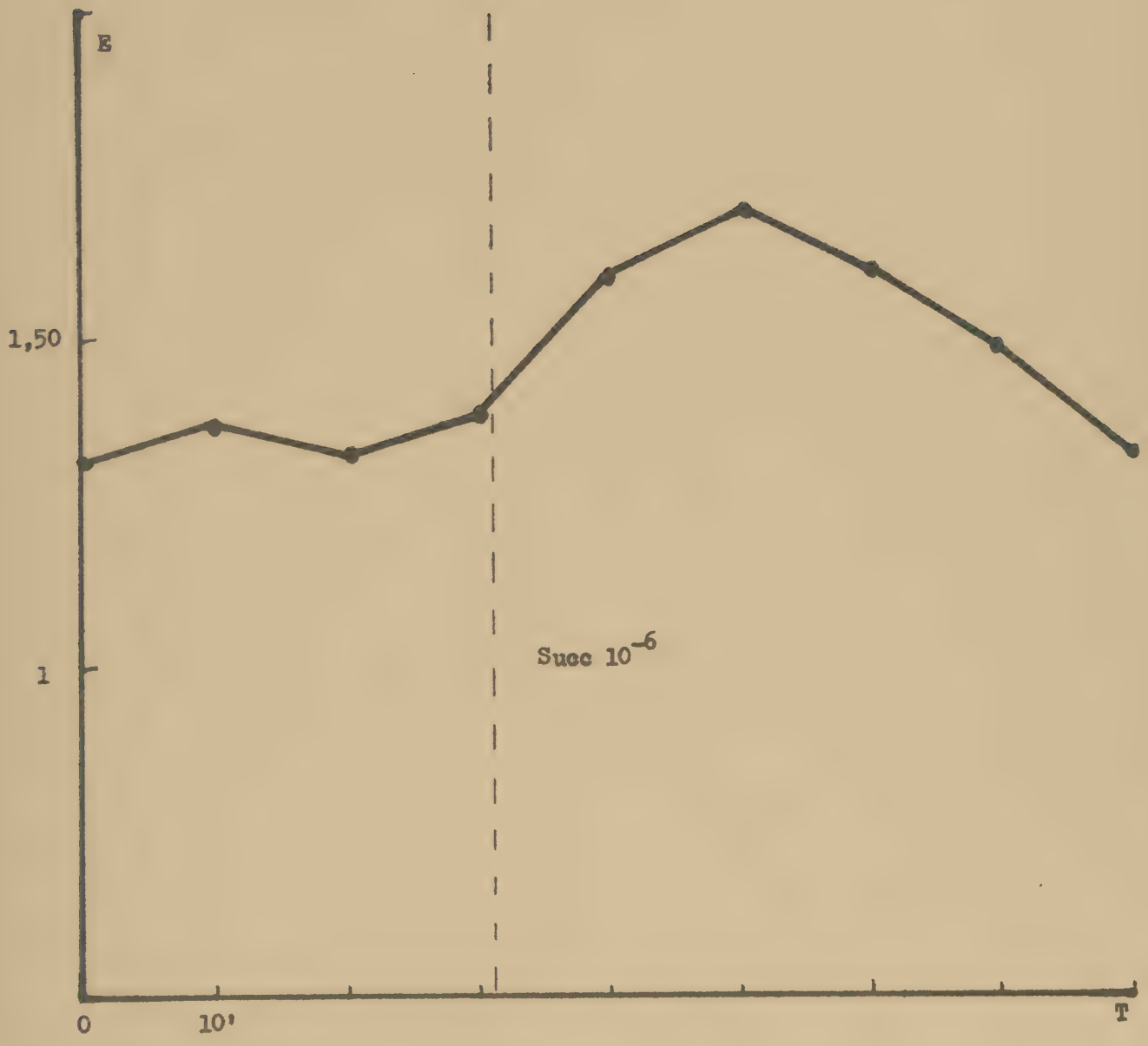


DIAGRAMME IX

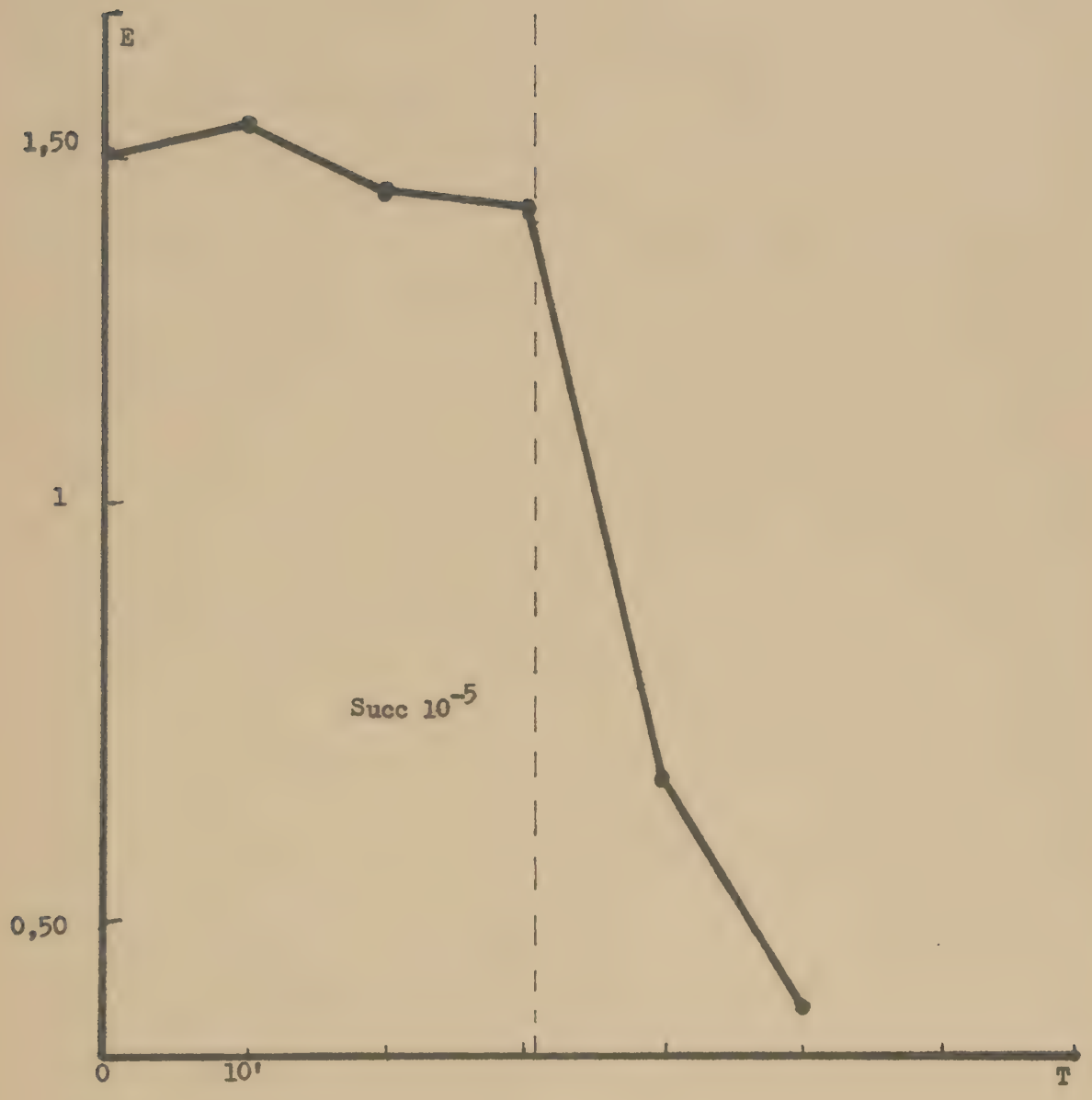


DIAGRAMME X

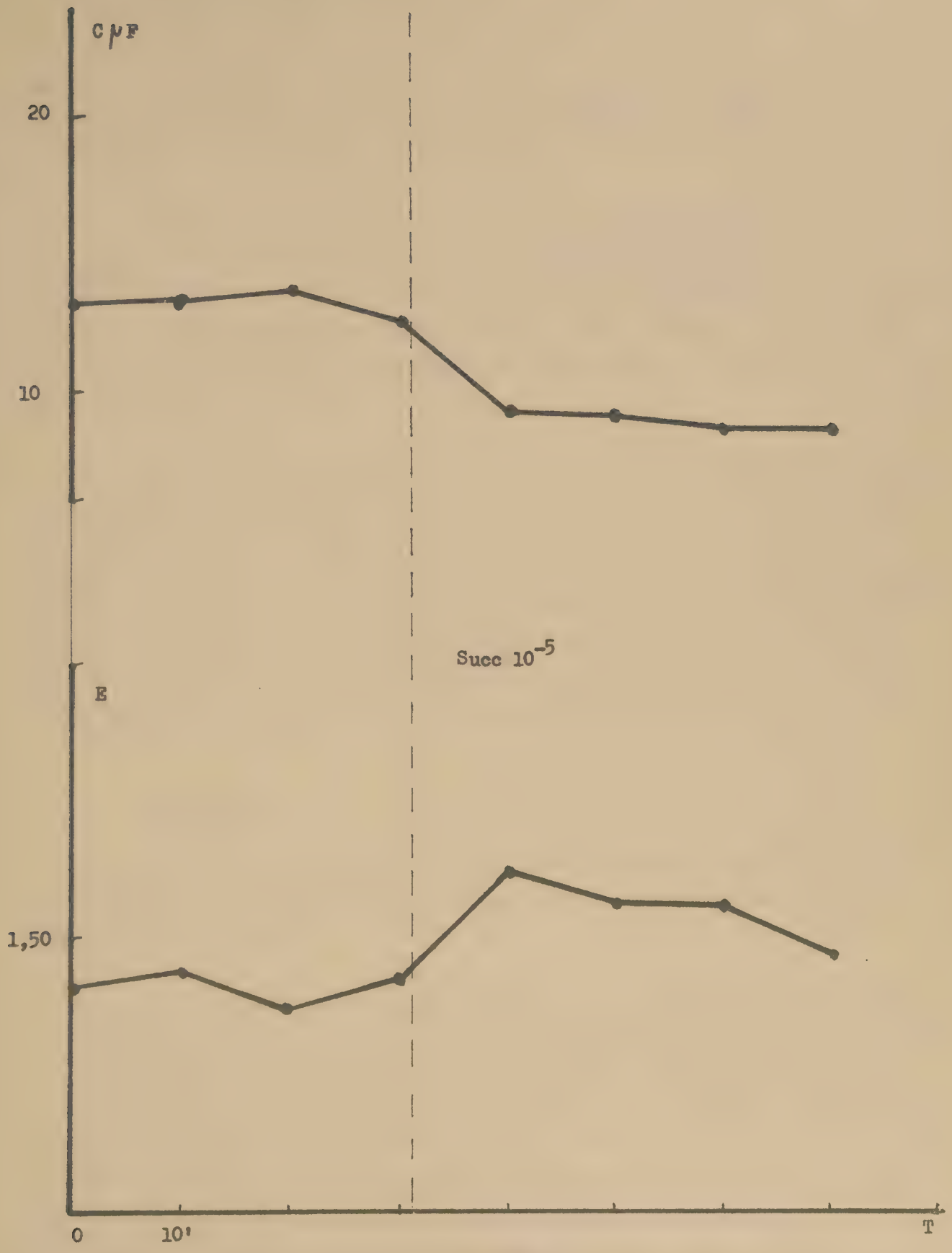


DIAGRAMME XI

blocage non dépolarisant avec modification de la sensibilité des récepteurs (nous verrons cependant lors de nos essais d'antagonisme que certains faits expérimentaux vont à l'encontre de ce phénomène).

Une autre hypothèse ferait jouer un rôle au potassium dont la fuite cellulaire est augmentée par les leptocurares (BOUYARD 1961). Enfin, en ce qui concerne la dépression prolongée produite par la succinyldicholine, on a invoqué à côté de la désensibilisation des récepteurs, le rôle possible d'une diminution du taux d'ions calcium (LEVY 1963). Nous examinerons également cette hypothèse dans l'étude d'antagonismes.

b) Les curarisants acétylcholinomimétiques à la différence de l'Acétylcholine, modifient l'excitabilité musculaire (sans cependant produire de blocage) ceci est dû, nous le répétons, à l'extension de la dépolarisation au-delà de la plaque motrice. Après la hausse préliminaire d'excitabilité, la région dépolarisée devient un obstacle à la propagation d'un potentiel d'action (HUIDOBRO 1957 - BURNS PATON, PATON 1951); cependant dans notre expérimentation le muscle étant placé dans un champ électrique homogène, nous avons toujours obtenu une réponse car la fibre n'est pas concernée entièrement par les modifications sus-décrites.

4) Vératrine :

La vératrine est un mélange d'alcaloïdes à structure stéroïde, cévadine, vératridine, cevadilline, sabadine, cevine, extrait des semences de cévadille (SCHOENOCAULON Officinale).

La vératrine à dose moyenne n'affecte pas le potentiel de repos nerveux ou musculaire, mais à fortes dose elle est dépolarisante. D'autre part, le potentiel d'action produit par un stimulus électrique, subit une modification particulière; on constate une augmentation considérable du post potentiel négatif (KRAYER, ACHESON 1946, KUFFLER 1945, KIEBEL-SANDOW 1957) qui atteint une valeur critique capable de déclencher un nouveau potentiel d'action; on obtient donc une réponse répétitive à un stimulus unique. La vératrine active sur le muscle et les terminaisons nerveuses, n'a pas d'influence appréciable sur la plaque motrice.

Nous avons étudié l'effet de la vératrine à la concentration 10^{-6}.

Nous avons d'abord préparé une solution mère 10^{-3} dans l'eau distillée étant donné la faible solubilité de la vératrine base, on acidifie d'abord par quelques gouttes d'acide chlorhydrique pur jusqu'à pH voisin de 2, puis on neutralise au moyen de carbonate monosodique et on complète ensuite.

Il faut tout d'abord noter que la forme de la contraction observée est particulière.

- avec la concentration 10^{-6}, on obtient sous l'influence du stimulus test une double secousse, la seconde étant suivie d'une phase lente de relaxation; l'amplitude de la concentration paraît augmentée.

- avec une concentration $*10^{-5}$ les deux réponses se fondent et l'on obtient une contraction lente suivie d'un lent relâchement; il s'agit, il faut le souligner d'un tétanos et non d'une contracture (SOLLMANN 1957). D'autre part avec cette forte dose, des contractions spontanées se produisent qui gènent considérablement l'expérimentation.

Nous avons observé une diminution très importante de l'excitabilité neuromusculaire, et une baisse moins accentuée mais significative cependant, en ce qui concerne l'excitabilité musculaire pure (Diagrammes XII et XIII). Il y a ici une différence entre l'évolution de l'excitabilité du point de vue qualitatif (augmentation de l'amplitude de la contraction, réponse répétitive) et du point de vue quantitatif. D'autre part nous avons constaté une hausse de 20 % environ de la chronaxie musculaire; ceci serait en rapport avec l'augmentation de la capacité membranaire; en effet la vératrine produit une augmentation non spécifique de la perméabilité (FRANK 1958), par augmentation de la capacité de la membrane et diminution de la résistance spécifique, elle agit en sensibilisant le muscle à l'action du potassium (VAN REMOORTERE 1936); elle accroît d'autre part la sortie de cet ion pendant la stimulation; on peut donc penser que la diminution d'excitabilité provient du fait que les fibres sont progressivement épuisées en potassium. Enfin cette augmentation de perméabilité entraîne une augmentation de la conductance au sodium ce qui produit un retard dans la repolarisation.

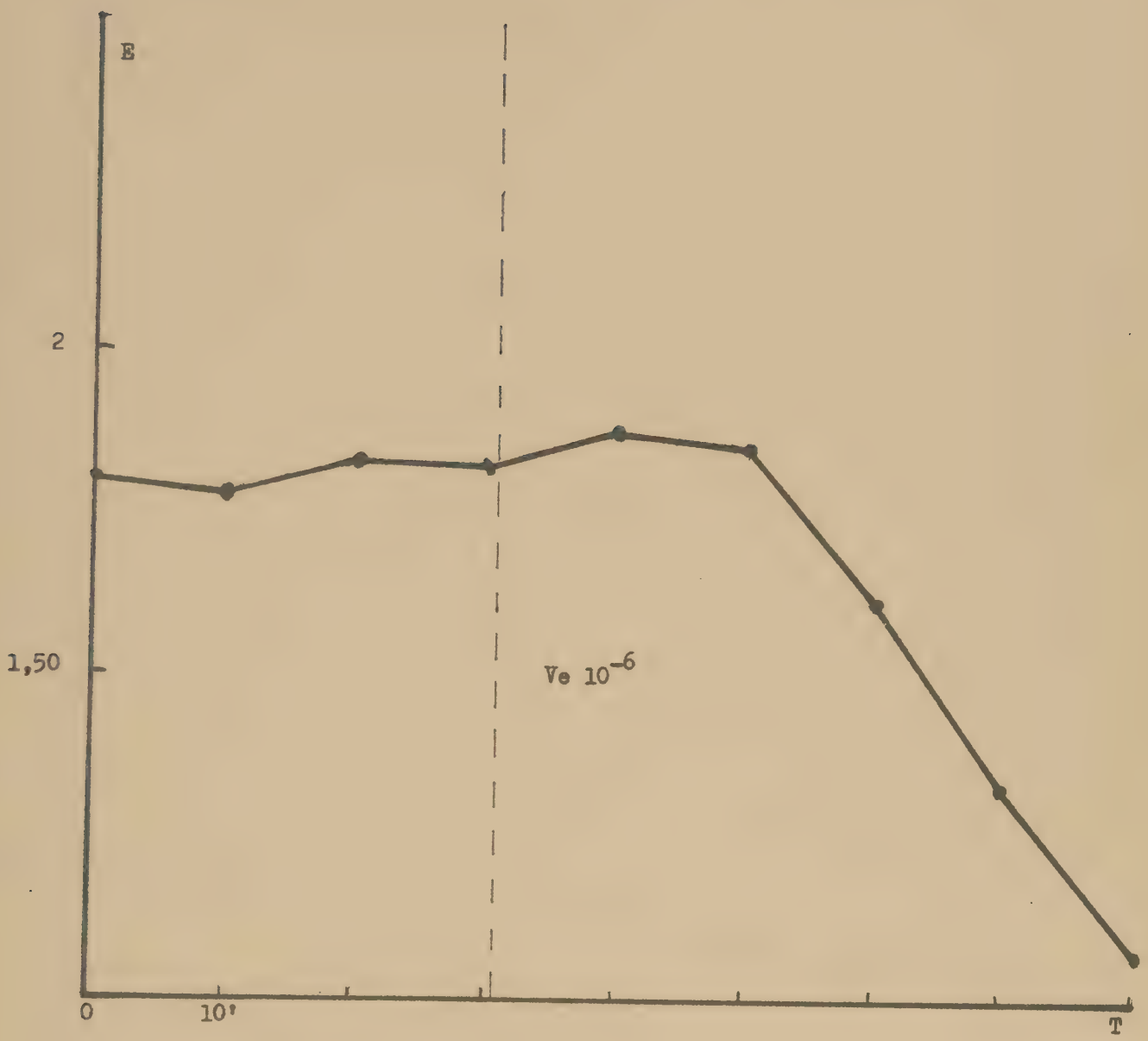


DIAGRAMME XII

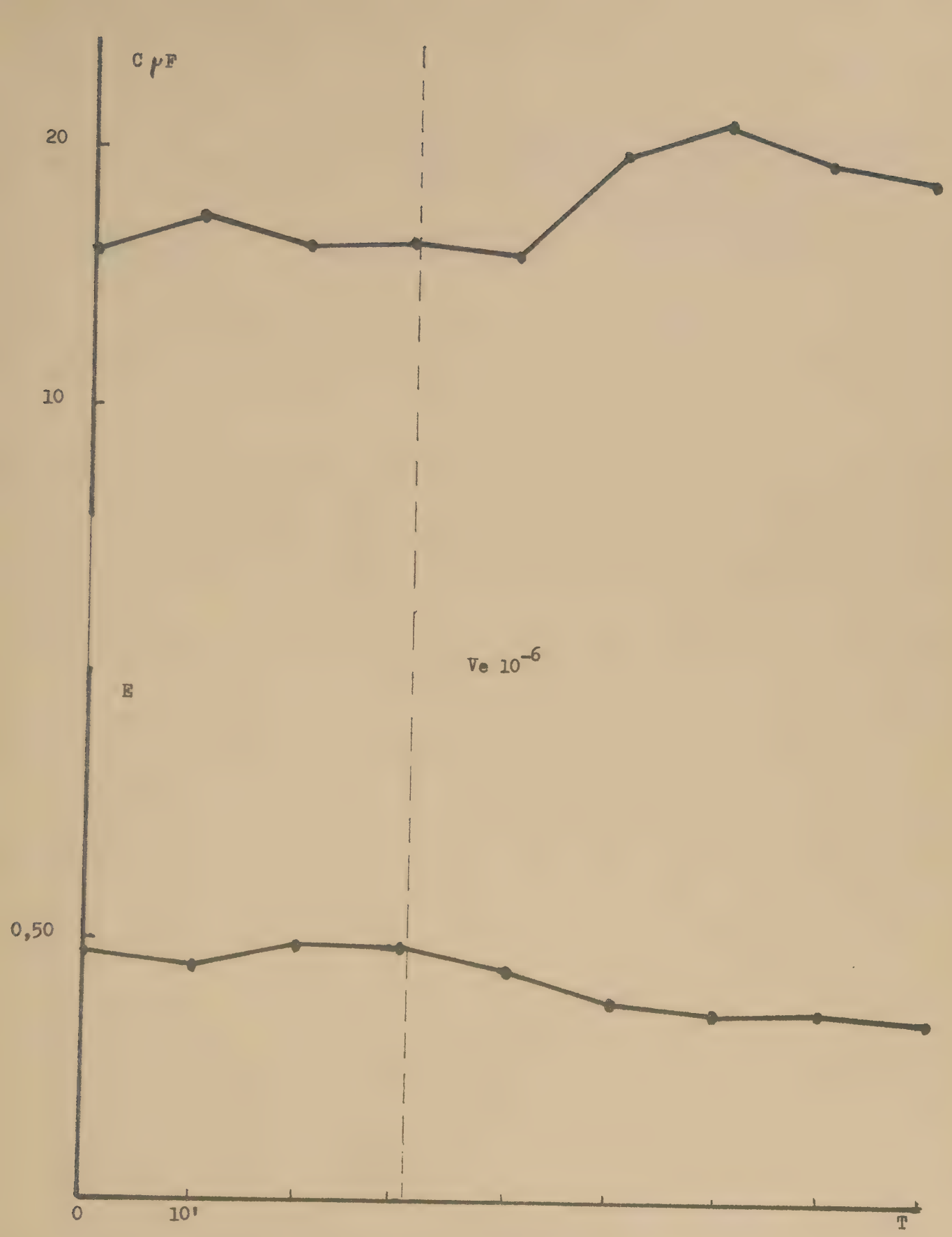


DIAGRAMME XIII

Nous pouvons constater après avoir étudié ces six dérivés dépolarisants que si la plupart d'entre eux augmentent l'excitabilité à faible dose et l'abaissent à forte dose, les modifications ne sont pas homogènes. Il semble donc que le pouvoir dépolarisant d'un corps ne puisse à lui seul expliquer les modifications d'excitabilité.

Nous avons groupé dans un tableau les diverses propriétés des produits étudiés :

	Pénétration de la substance étudiée	Action sur la perméabilité aux ions	Stabilité	Lieu d'action			Action sur la chronaxie musculaire	Action sur l'excitabilité	
				nerf	Plaque motrice	muscle		Neuro-musculaire	Musculaire
K	+		+	+	+	+	↘	↗ ↘	↗ ↘
Ac		+	-		+		0	↗ ↘	0
Succinylcholine			+		+	+	↘	↗ ↘	↗
Décaméthonium			+		+	+		↗ ↘	
Prostigmine	-	+	+		+		0	0	0
Vératrine		+	+	+		+	↗	↘	↘

TABLEAU IV

En premier lieu, tous ces produits ne dépolarisent pas la membrane de la même façon :

Certains dérivés agissent directement sur l'équilibre ionique : potassium, vératrine.

- D'autres se combinent à des récepteurs spécifiques et en modifiant la membrane, déplacent l'équilibre ionique; dans ce cas on peut observer une relation structure - activité, les produits acétylcholinomimétiques par exemple présentent une fonction ammonium quaternaire, l'oxygène d'un groupe éther, un groupement carbonyle ou hydroxyle.

- D'autre part on a montré dans certains cas que l'on pouvait disjoindre par exemple le pouvoir dépolarisant des autres propriétés d'une substance :

- le 3 hydroxy phényl triméthyl ammonium est dépolarisant et facilitant.
- le 3 hydroxy phényl triéthyl ammonium facilite sans dépolariser. (RIKER, WERNER, KUPERMAN 1959).

- Enfin on peut rendre plus efficace une dépolarisation sans affecter le potentiel de repos. La caféine augmente l'excitabilité en augmentant le potentiel critique de dépolarisation : c'est-à-dire qu'on obtient une réponse pour une dépolarisation moindre (SANDOW et Coll. 1962, ETZENSPERGER, GASCIOLLI 1963).

Ainsi le fait qu'un corps soit dépolarisant n'entraîne pas ipso facto une augmentation d'excitabilité à faible dose; ce peut être une condition nécessaire mais non pas suffisante : interviennent également :

a) la faculté de pénétration (la prostigmine pénétrant mal agit mal).

b) l'influence exercée sur les réserves ioniques : la vératrine épuise le potassium cellulaire, diminue l'énergie potentielle et l'excitabilité,

c) la stabilité.

Quant à la chronaxie si sa modification est conditionnée par les facteurs de pénétration, elle ne paraît varier parallèlement ni avec l'excitabilité ni avec le potentiel de membrane. Tout au plus permet-elle quand elle varie de vérifier qu'une substance donnée agit sur une structure donnée.

B) Etude des modifications de l'excitabilité sous l'influence des substances dites repolarisantes ou non dépolarisantes :

Dans ce groupe entrent aussi bien les produits hyperpolarisants (ils sont rares) que ceux qui empêchent l'action des dépolarisants, ou ceux qui sont sans action sur le potentiel de membrane.

1) Nous étudierons tout d'abord dans ce chapitre un groupe d'ions alcalino-terreux : calcium, magnésium, baryum. Ces corps en plus de leur effet propre sur le potentiel de membrane qui se manifeste selon des modalités variables, augmentent la résistance de la membrane (GRUNDFEST 1961) et provoqueraient une "inactivation au potassium" c'est à dire qu'en leur présence la membrane ne se comporte plus comme une électrode au potassium et devient insensible aux variations de concentration de cet ion : On a donc un effet anti-dépolarisant.

a) Calcium :

L'ion calcium peut être considéré comme un hyperpolarisant ; en effet l'augmentation de la concentration en ion Ca^{++} de 10 fois, provoque une hausse du potentiel de repos de quelques millivolts ; la membrane est stabilisée et résiste à l'effet dépolarisant du potassium (BRECHT 1962).

D'autre part la partie d'un couturier immergée dans une solution sans calcium est négative par rapport au reste du muscle KUFFLER 1944.

Nous avons utilisé des concentrations, égales respectivement à 5 et IO fois la concentration normale de notre liquide physiologique soit 2,20 et 4;40mM/litre.

En ce qui concerne l'excitabilité neuromusculaire (Diagramme XIV) la concentration 5 fois normale s'est révélée sans action; par contre la concentration IO fois normale produit une baisse d'excitabilité de 40 % environ. Sur la fibre musculaire pure, la concentration 5 fois normale s'est révélée capable d'abaisser l'excitabilité de 25 % environ; d'autre part la chronaxie musculaire accuse une baisse importante (Diagramme XV). La baisse globale d'excitabilité constatée, peut être rattachée au fait suivant : sous l'influence du calcium, une même dépolarisation (c'est-à-dire un stimulus identique) entraîne une augmentation moindre de la conductance au sodium (FRANK, FUORTES I96I); calcium et sodium occuperaient des sites identiques et entreraient en compétition de manière réversible (BRECHT). D'autre part la fibre musculaire paraît plus sensible à l'action de l'ion calcium que le complexe neuromusculaire tout entier. Ceci est dû à la superposition de deux effets :

- à dose moyenne : concentration 5 fois normale.

Le calcium augmente l'amplitude du potentiel de plaque motrice en augmentant la quantité d'Acétylcholine libérée par influx (DEL CASTILLO, STARK I952), mais d'autre par cette même concentration produit une baisse de sensibilité de la région chémoceptive de la plaque (TAKEUCHI I963) abaisse déjà l'excitabilité musculaire, ce qui fait que globalement on n'observe pas de variation d'excitabilité.

- au contraire aux fortes concentrations, malgré l'augmentation de la fréquence des potentiels miniatures (MAMBRINI, BENOIT I964), il se produit une diminution de l'amplitude du potentiel de plaque motrice qui s'ajoute à la diminution de l'excitabilité musculaire. Le rôle du calcium dans le couplage excitation-contraction n'intervient pas ici, car à partir du moment où une concentration minimum est présente la contraction peut se produire.

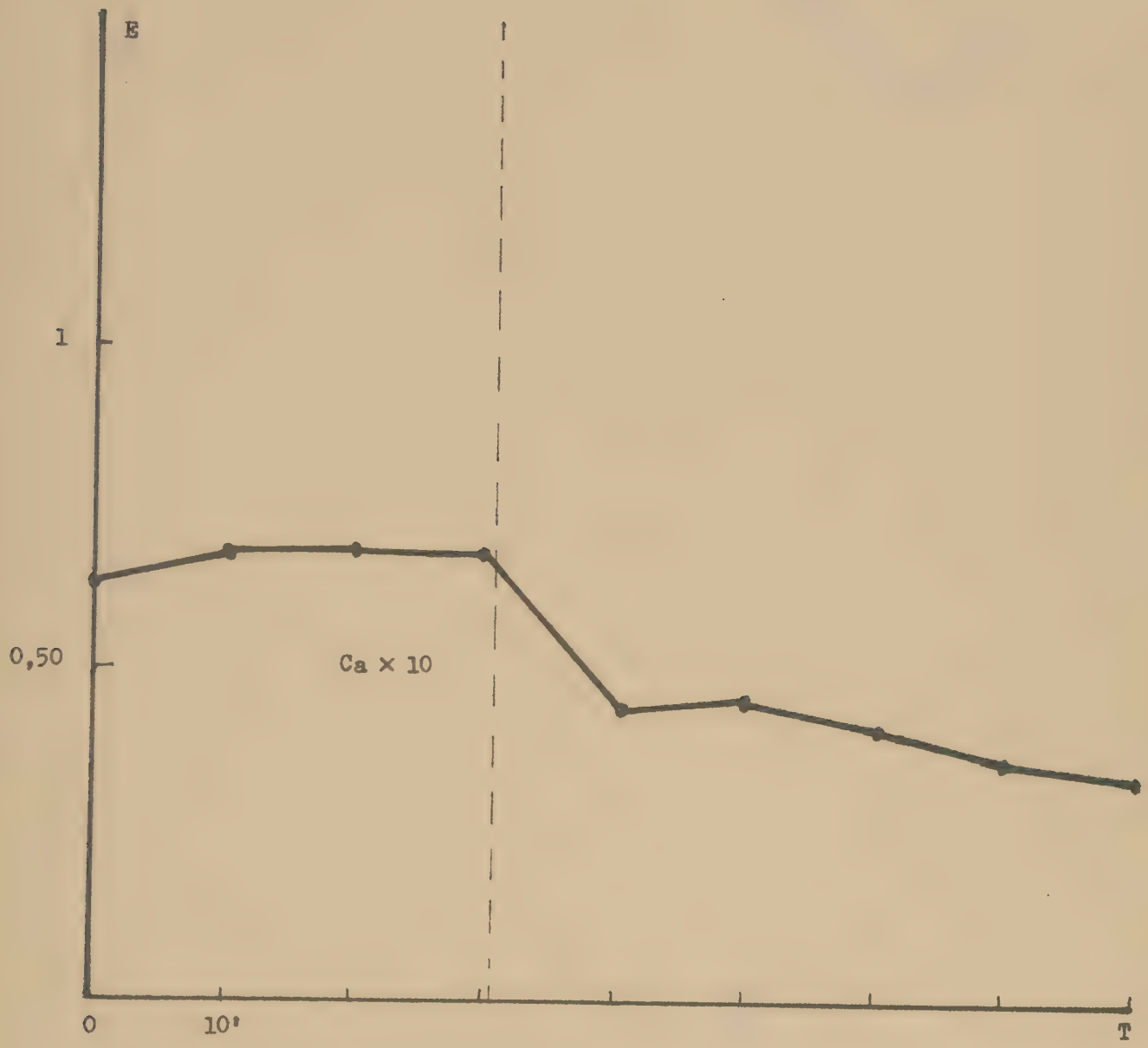


DIAGRAMME XIV

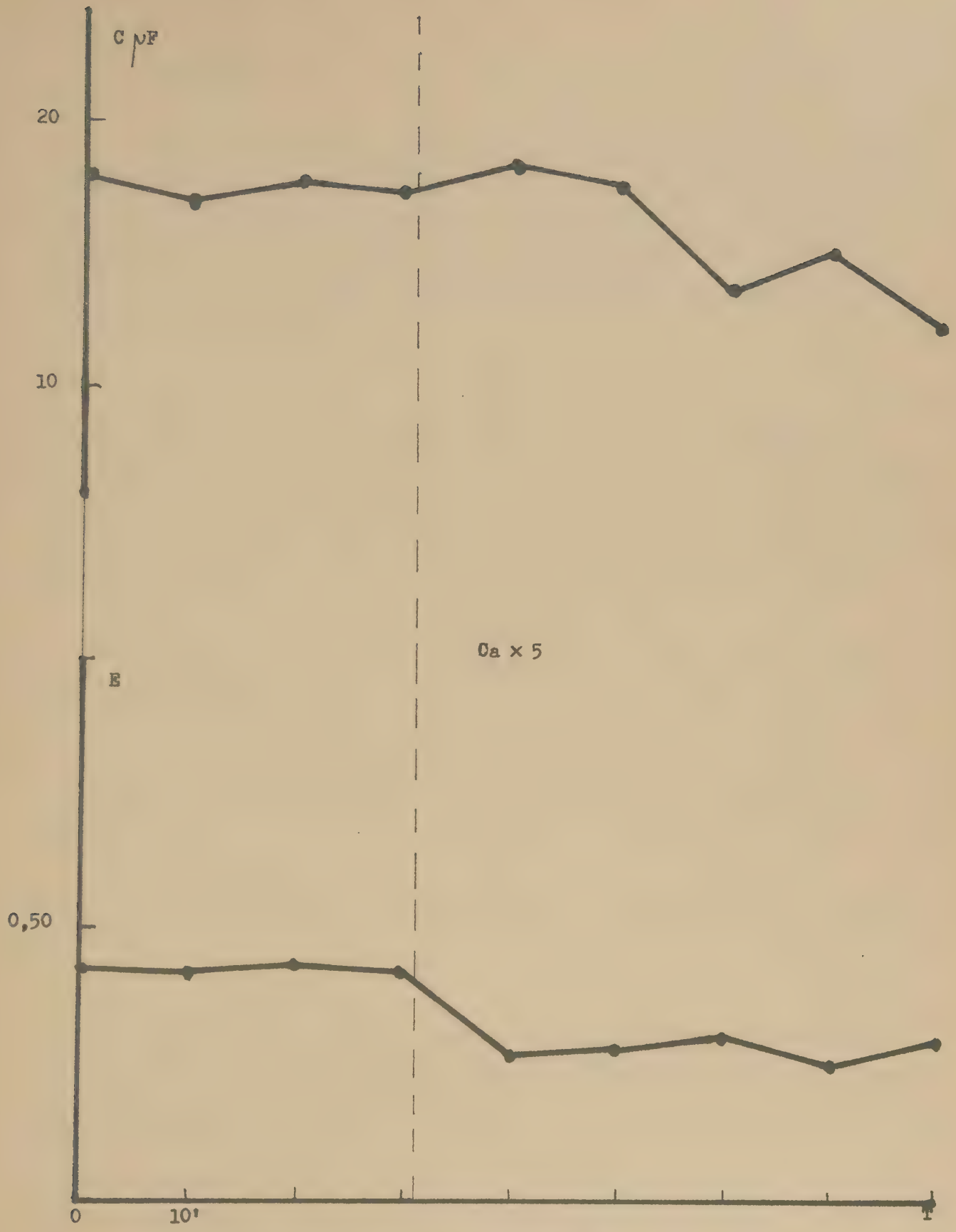


DIAGRAMME XV

b) Magnésium :

L'ion magnésium est considéré comme un curarisant, puisque une préparation nerf-muscle traitée par cet ion devient inexcitable indirectement alors que nerf et muscle le sont encore. En fait et ceci est confirmé par nos expériences son action ne se limite pas à la plaque motrice à la différence des curares vrais, et d'autre part il ne possède pas de pouvoir dépolarisant à la différence des curarisants acétylcholinomimétiques.

Nous avons fait agir sur nos préparations l'ion Mg à la concentration de 1 mg/ml soit environ 10 mM/litre. En ce qui concerne la préparation neuromusculaire nous avons observé un effondrement immédiat de l'excitabilité (Diagramme XVI). La fibre musculaire nous a permis d'observer le même phénomène : baisse très importante de l'excitabilité qui s'accompagne d'une baisse de chronaxie plus tardive cependant. (Diagramme XVII).

La diminution d'excitabilité neuromusculaire serait due à deux faits (DEL CASTILLO, ENGBAEK 1954) :

- diminution de la quantité de médiateur libéré au niveau des terminaisons neuromusculaires ce qui diminue l'amplitude du potentiel de plaque motrice.

- diminution de l'action dépolarisante de l'acétylcholine sur la plaque motrice.

D'autre part, la modification de l'excitabilité musculaire prouve que cet ion possède une action musculotrope pure et ceci sans aucune action sur le potentiel de membrane, mais en relation probable avec l'augmentation de la résistance membranaire.

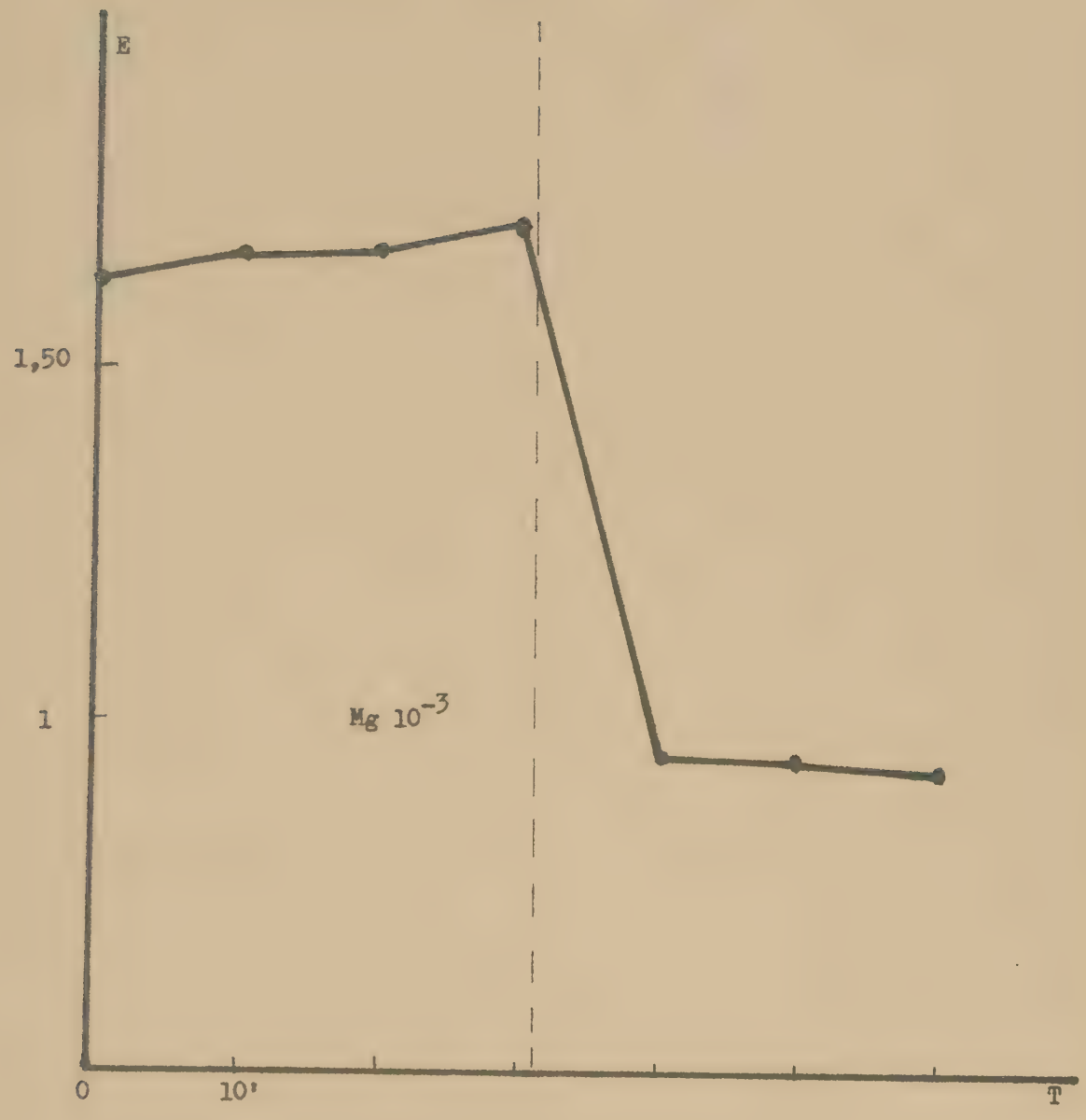


DIAGRAMME XVI

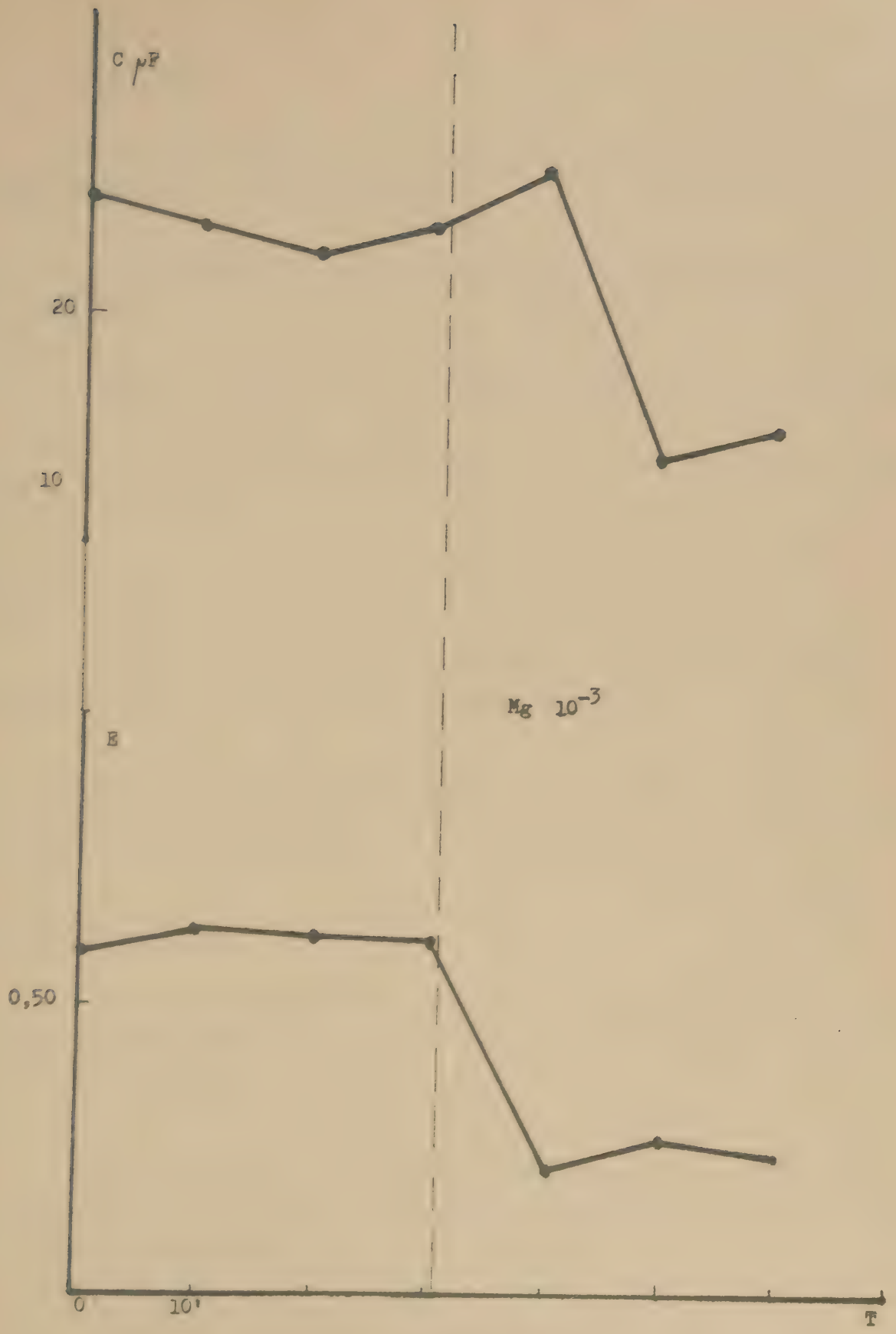


DIAGRAMME XVII

c) Baryum :

L'ion baryum, stimulant classique de la fibre lisse exerce une action hyperpolarisante sur des structures variées :

- hyperpolarisation de la fibre musculaire de homard (WERMAN, Mc.CANN, GRUNDFEST 1961),
- hyperpolarisation du ganglion spinal de grenouille (NISHI, SOEDA 1964).

Nous avons fait agir l'ion baryum sous forme de chlorure aux concentrations 10^{-5} et 10^{-4} soit 0,73 et 0,073 mM/l.

Excitabilité neuromusculaire :

A la dose 10^{-5} on observe une hausse significative mais peu durable suivie d'un effondrement de l'excitabilité (Diagramme XVIII).

A la dose 10^{-4} on note immédiatement une baisse très importante de l'excitabilité, laquelle se stabilise en 40 à 50 minutes à un niveau très inférieur au niveau de départ (Diagramme XIX).

Excitabilité musculaire :

On note une hausse significative de l'excitabilité, puis celle-ci revient à la normale assez rapidement; pendant ce temps la chronaxie accuse une baisse significative et durable (Diagramme XX).

L'adjonction au bain de chlorure de Baryum provoque des contractions spontanées qui s'atténuent petit à petit. Ainsi l'ion Baryum se comporte apparemment comme un dépolarisant.

- il augmente l'excitabilité à faible dose et en début d'action,
- il l'abaisse à forte dose.

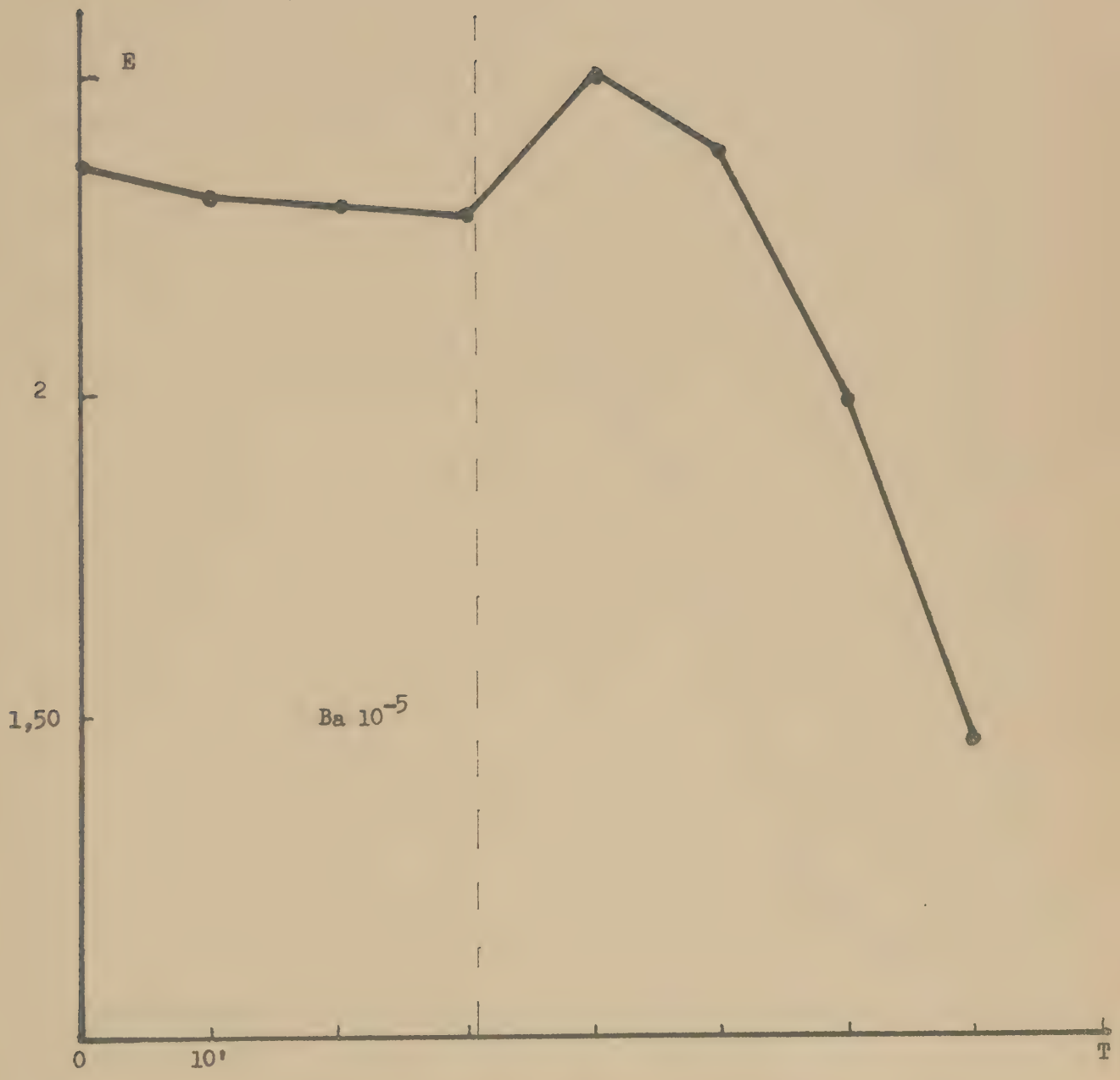


DIAGRAMME XVIII

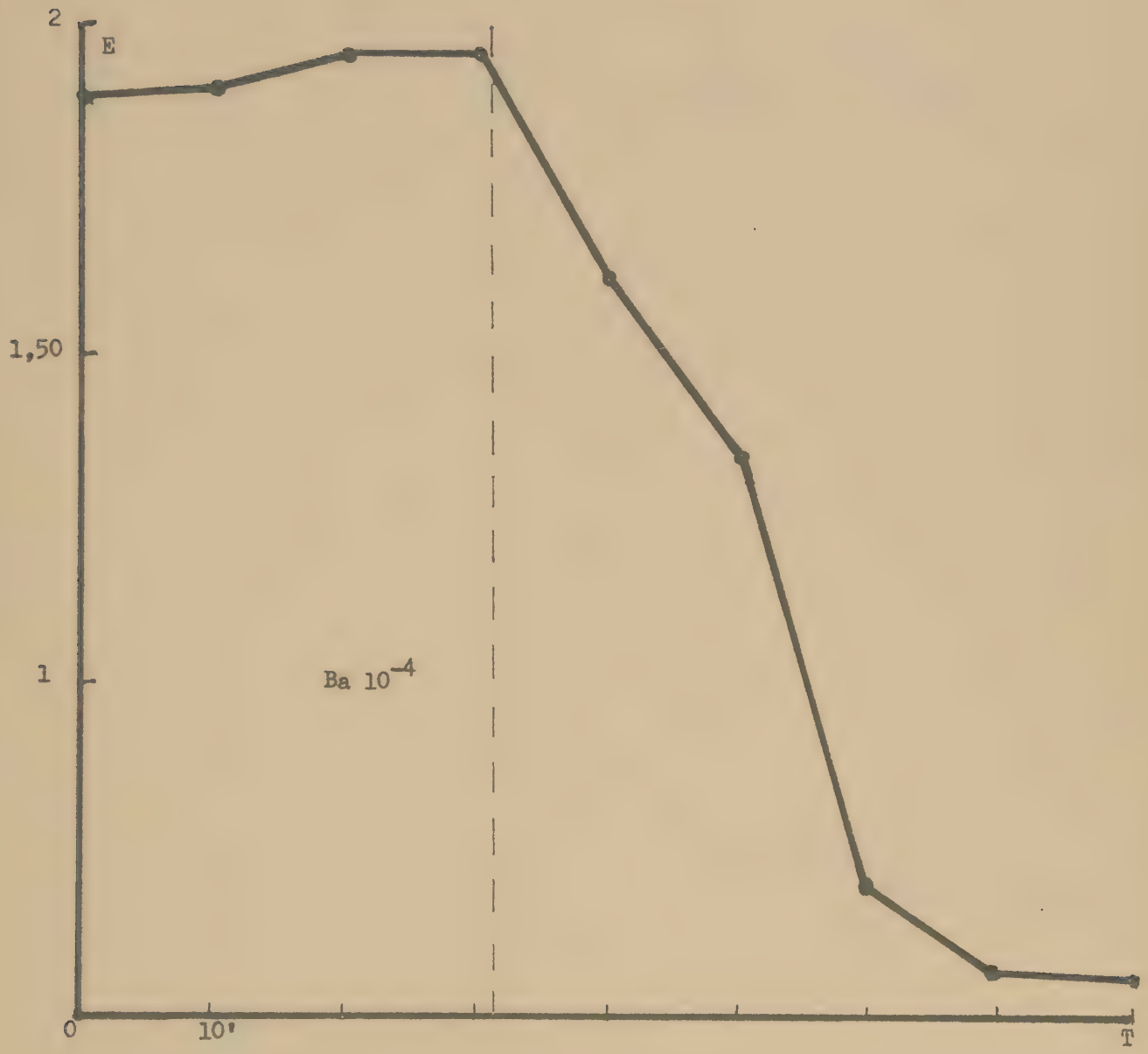


DIAGRAMME XIX

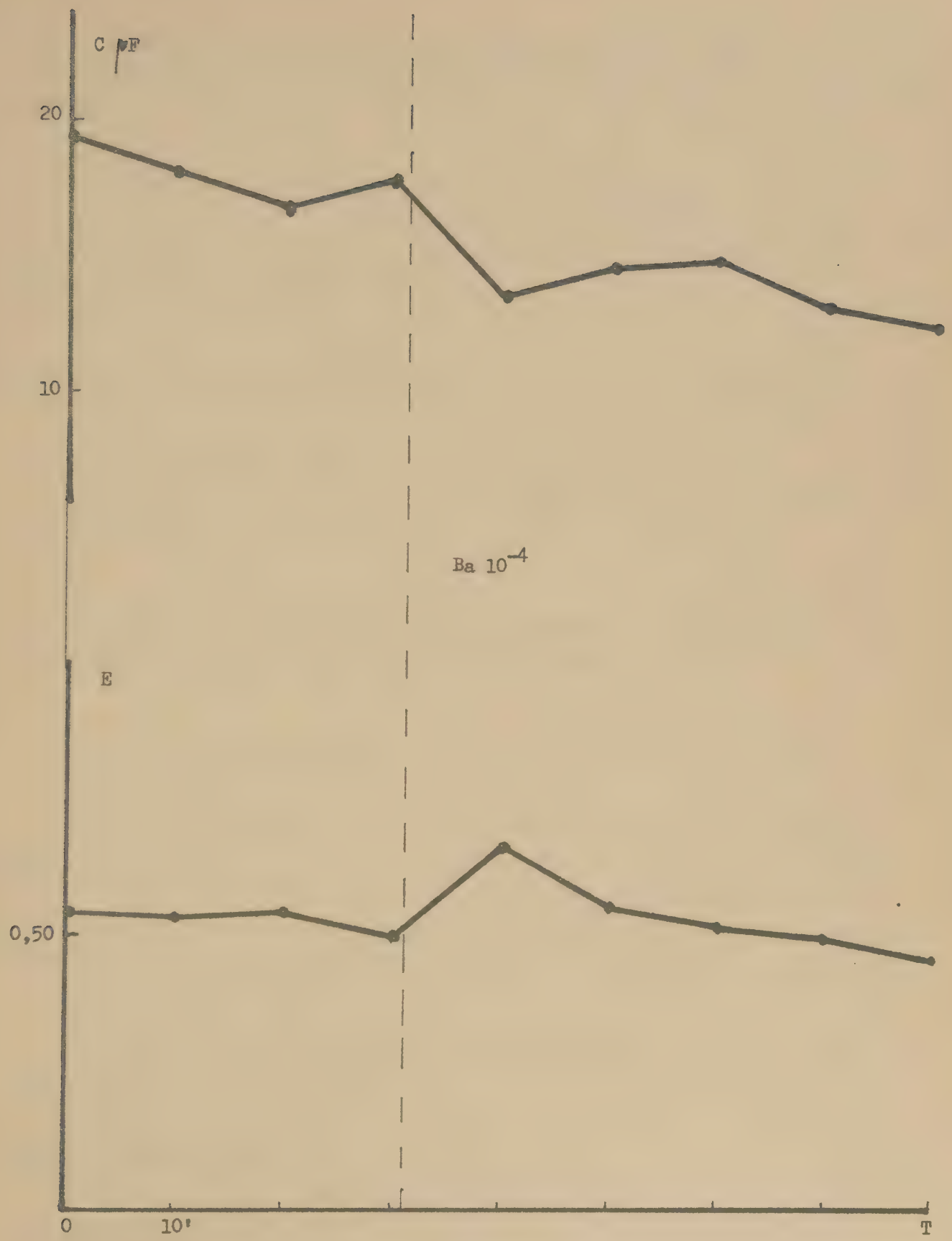


DIAGRAMME XX

On peut cependant expliquer ce paradoxe si l'on admet que le Baryum agit en provoquant indirectement une hausse d'excitabilité par rupture d'équilibre ionique.

En effet il déplacerait d'une part l'ion calcium, et
d'autre part, il potentialiserait en quelque sorte la réponse au sodium, puisque son action est abolie en l'absence d'ions sodium (SOLLMAN I957, WERMAN, GRUNDFEST I96I).

en même temps, mais son effet est masqué au début à faible dose, se développe l'hyperpolarisation. Celle-ci aurait deux causes :

- l'ion baryum augmente l'extrusion de sodium,
- d'autre part il provoque une inactivation au potassium et s'opposerait donc à l'effet dépolarisant de cet ion.

Cette hyperpolarisation liée à l'augmentation de résistance membranaire paraît responsable de la baisse secondaire d'excitabilité.

2) Curares curarimimétiques ou pachycurares :

Nous avons choisi dans ce groupe le flaxédil ou triiode éthylate de gallamine. Ce dérivé à fonction ammonium quaternaire, comme tous les produits de ce groupe ne modifie pas le potentiel de membrane nerveux ou musculaire ; il est capable d'annuler une dépolarisation produite par l'Acétylcholine mais pas une dépolarisation provenant d'une stimulation électrotonique (DEL CASTILLO et KATZ 1957).

Nous avons utilisé la gallamine aux concentrations 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}, soit 0,112; 0,0112 et 0,00112 mM/l.

Système neuromusculaire :

La concentration 10^{-6} ne modifie pas l'excitabilité. La concentration 10^{-5} provoque un effondrement de l'excitabilité en IO minutes (Diagramme XXI).

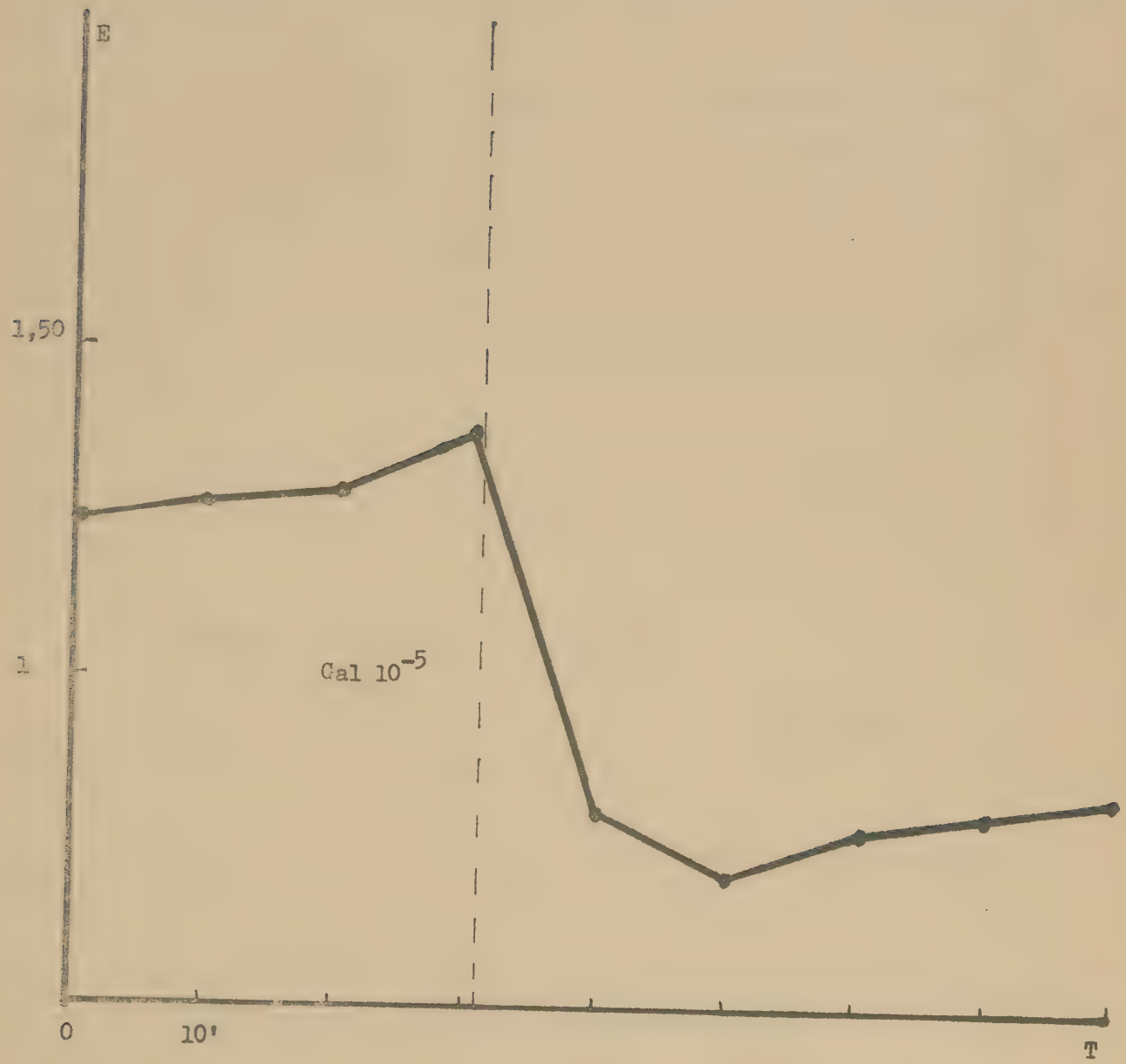


DIAGRAMME XXI

Fibre musculaire :

La concentration 10^{-5} n'affecte en rien l'excitabilité ou la chronaxie musculaire.

La concentration 10^{-4} est également inactive sur l'excitabilité musculaire et ses paramètres.

Ainsi les propriétés électriques des curarimimétiques, aussi bien que leur effet sur l'excitabilité, sont confinés à la fonction neuromusculaire; les molécules de curarisants occuperaient les pores de la membrane synaptique et empêcheraient ainsi l'échange des ions alcalins. Par suite de leur très grande affinité chimique, elles sont fortement liées entre elles et couvrent une grande surface : de ce fait, leur action est anticholinergique; on a donc une augmentation du seuil de la plaque motrice à l'action locale dépolarisante du transmetteur (RIKER - WESCOE 1951).

Notons que le curare en plus de son action myoneurale stricte aurait un effet sur les structures présynaptiques c'est-à-dire sur les éléments nerveux.

3) Anticholinestérasique non dépolarisants :

Nous avons choisi dans ce groupe l'ésérine ou physostigmine que nous avions utilisée avec l'acétylcholine.

Ce dérivé tertiaire qui possède un pouvoir anticholinesthérasique réversible ne modifie pas le potentiel de membrane.

Nous avons utilisé ce produit sous forme de salicylate aux concentrations 10^{-7} et 5.10^{-5}, c'est-à-dire 0,00025mM/l et 0,06mM/l d'ésérine base.

La concentration 10^{-7} ne modifie pas l'excitabilité neuromusculaire. Nous avions d'ailleurs vérifié ce fait avant d'utiliser cette concentration dans nos essais avec l'acétylcholine.

La concentration 5.10^{-5} produit par contre une baisse immédiate de l'excitabilité (Diagramme XXII). Cette même concentration 5.10^{-5} est faiblement mais significativement active sur l'excitabilité musculaire pure, la chronaxie étant inchangée (Diagramme XXIII).

Les propriétés de l'ésérine sont dominées par sa structure tertiaire qui est cause de sa liposolubilité et donc de ses facultés de pénétration à travers la membrane.

L'ésérine est non seulement capable d'inhiber la cholinestérase extracellulaire, mais elle pénètre à l'intérieur de la membrane et bloque l'activité électrique: il est probable qu'elle agit en se combinant aux récepteurs sans modifier la configuration de la membrane, donc sans dépolariser, et empêche l'accès de l'Acétylcholine à la surface active; de même l'ésérine est capable d'abolir le potentiel d'action du muscle curarisé (à la dose de 0,01 M) BULLOCK et coll. 1956) ; si l'on admet comme le fait NACHMANSON, que l'Acétylcholine joue un rôle dans la conduction de l'influx musculaire , on peut expliquer la légère baisse d'excitabilité par le fait que l'ésérine bloquant le processus enzymatique entraîne l'arrêt de l'activité électrique. Il est évident que malgré son pouvoir de pénétration, l'ésérine atteint moins facilement la membrane musculaire proprement dite que la plaque motrice.

L'effet des anticholinestérasiques sur l'excitabilité ne paraît pas relié à l'activité anticholinestérasique elle-même; par contre ces dérivés (tout au moins ceux qui sont capables de pénétrer dans la cellule) peuvent inhiber l'extrusion du sodium et provoquent ainsi une hausse du sodium cellulaire et une baisse du potassium cellulaire: la cellule se trouve alors dans une situation identique à celle qui suit l'excitation; elle s'épuise progressivement ce qui explique la baisse d'excitabilité.

4) Anesthésiques locaux : Nous avons choisi dans le groupe la Cocaïne.

L'action des anesthésiques locaux sur l'excitabilité et la chronaxie du nerf moteur ayant fait l'objet de multiples travaux (REGNIER, QUEVAUVILLER),

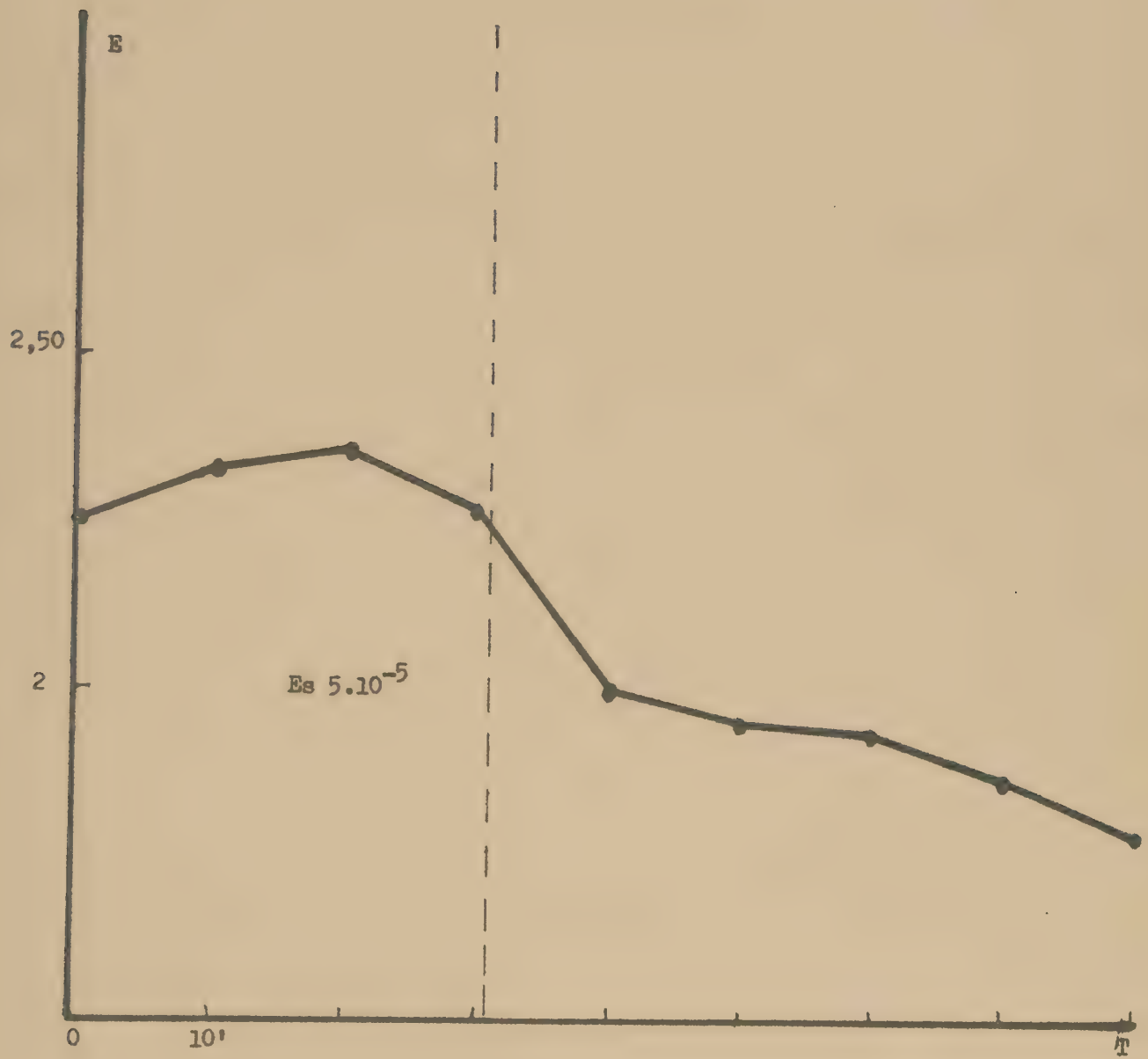


DIAGRAMME XXII

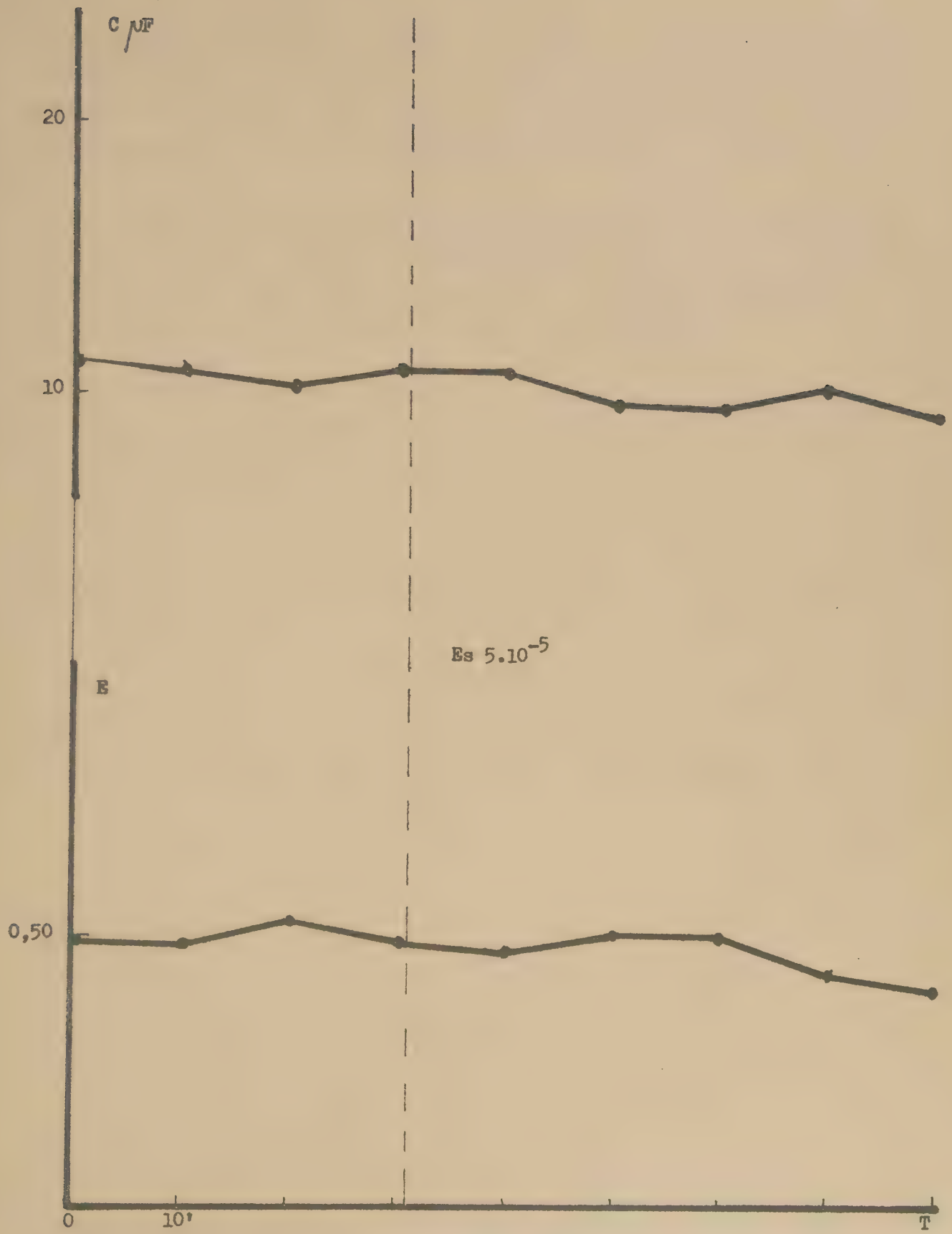
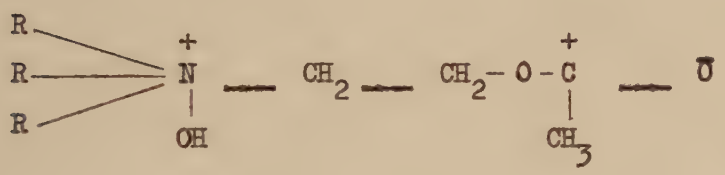


DIAGRAMME XXIII

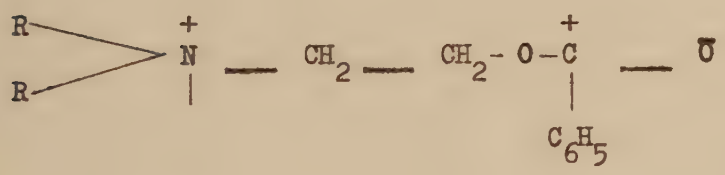
nous avons uniquement examiné l'effet de la cocaïne sur l'excitabilité neuromusculaire. La cocaïne comme d'autres anesthésiques locaux tels que la procaïne peut être considérée comme un repolarisant: ce corps est en effet capable d'empêcher la dépolarisation produite par l'ion potassium (SHANES 1950).

Nous avons utilisé la cocaïne sous forme de chlorhydrate aux concentrations 10^{-6} et 2.10^{-5}, c'est-à-dire environ 0,003 mM/l et 0,06 mM/l. La concentration la plus faible est sans action sur l'excitabilité, par contre la concentration 2.10^{-5} provoque une baisse rapide et durable (Diagramme XXIV).

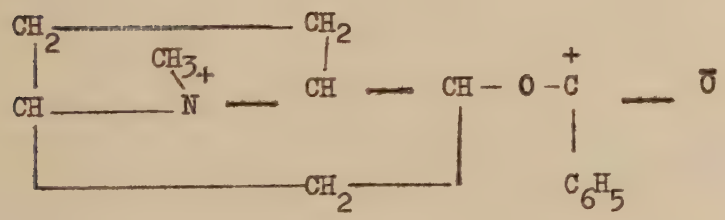
Les anesthésiques locaux paraissent agir par suite de leur analogie structurale avec l'acétylcholine; en effet, examinons les formules développées de la cocaïne, la procaïne et de l'acétylcholine.



Acétylcholine



Procaïne



Cocaïne

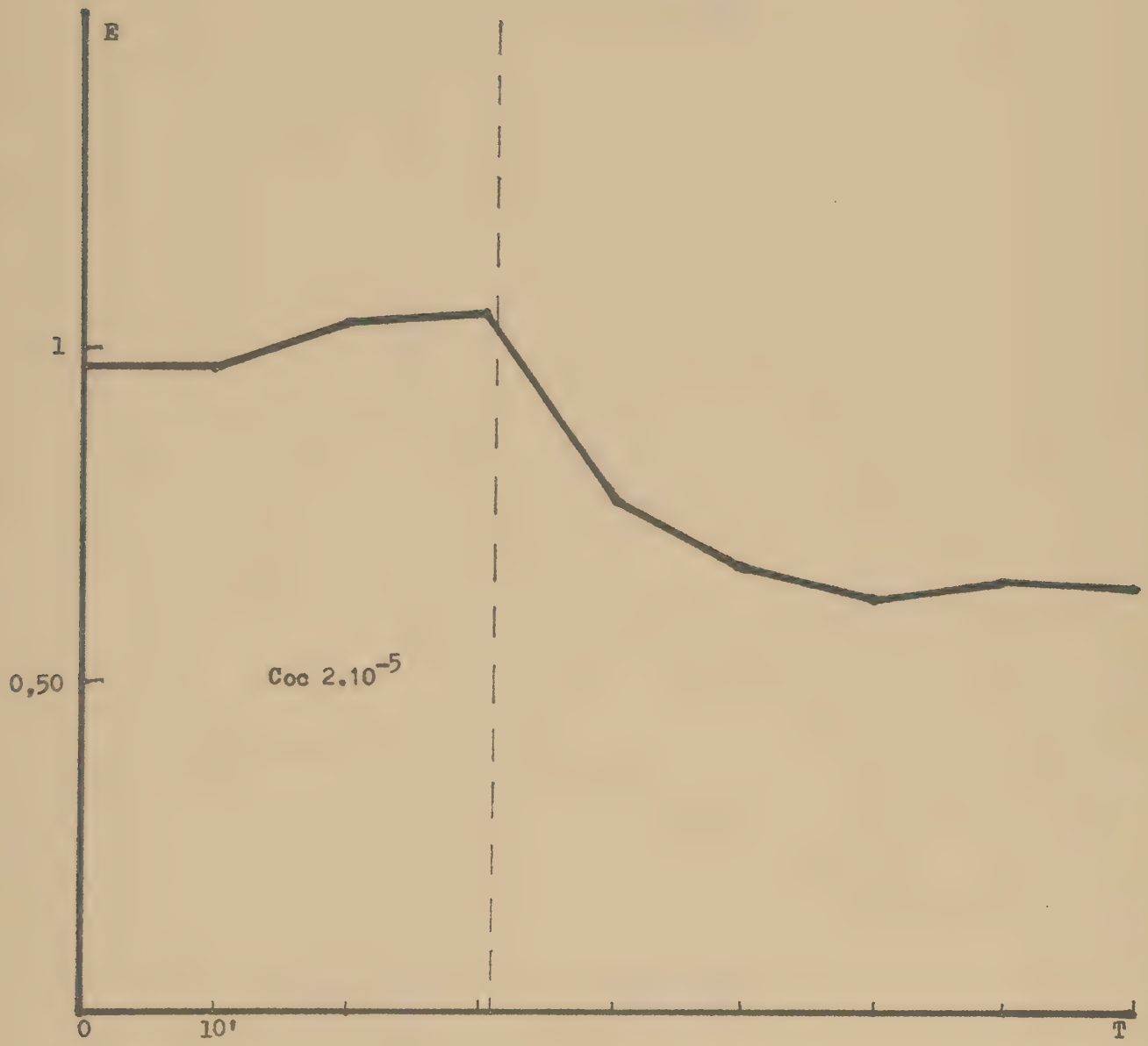
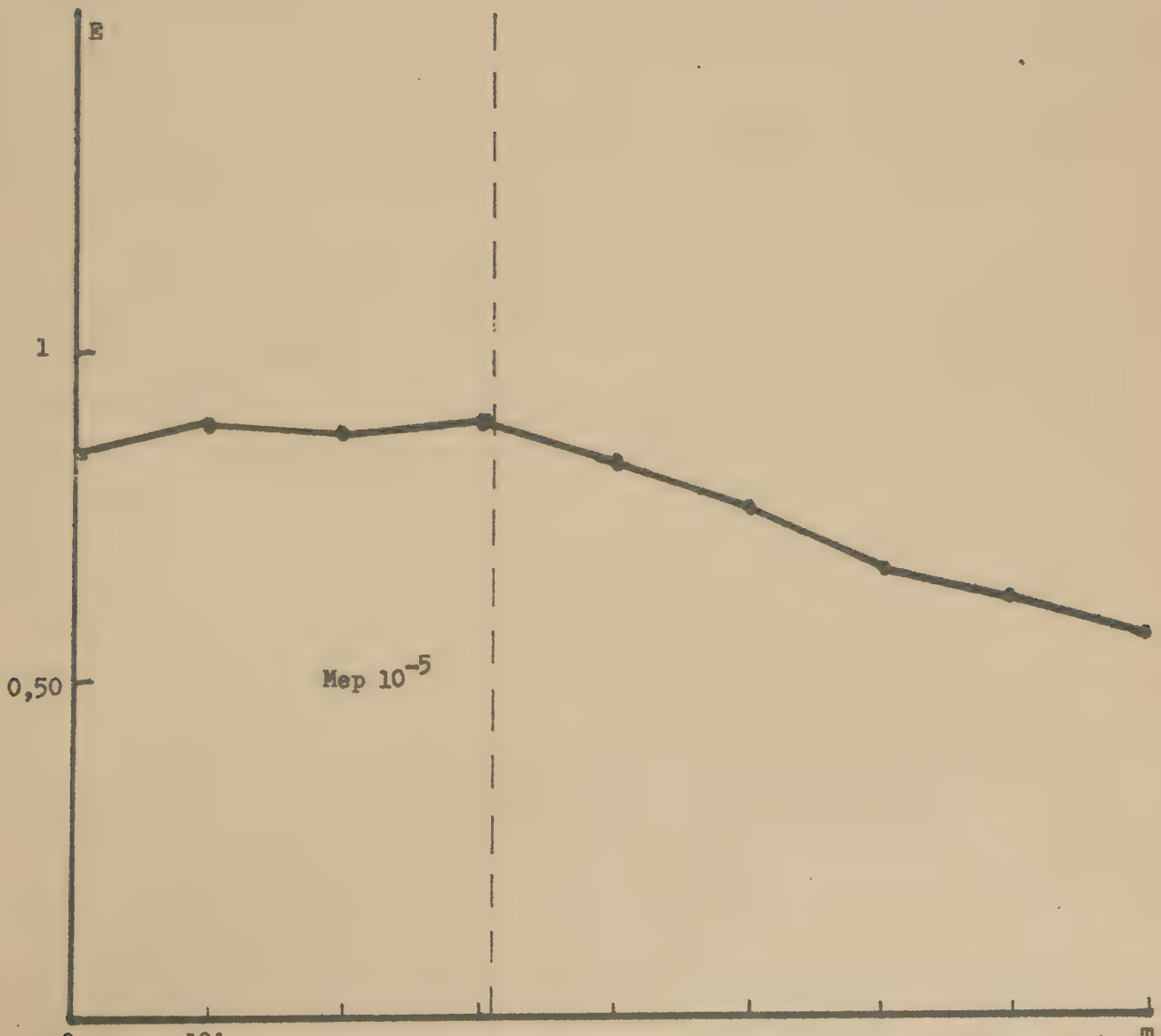


DIAGRAMME XXIV


E
1
0,50
Mep 10^{-5}

Procaïne et Cocaïne se comportent comme des analogues tertiaires de l'acétylcholine et comme tels (nous avons pû le voir à propos de l'ésérine) ils se combineraient avec les récepteurs et rendraient ainsi la membrane imperméable aux mouvements ioniques, ce qui est le cas en effet puisque la cocaïne réduit la conductance au potassium (ADRIAN, FREYGANG I962) et agit comme antagoniste du sodium : le blocage par la cocaïne peut être antagonisé par l'élévation de la concentration en sodium (CONDOURIS I96I).

5) Antihistaminiques :

Nous avons choisi dans ce groupe le néo antergan ou mépyramine dérivé de l'amino-pyridine; les antihistaminiques ont été classés par SHANES parmi les "stabilizers" et sont capables de s'opposer à la dépolarisation par l'ion potassium.

Nous avons utilisé la mépyramine à la concentration 10^{-5}, soit environ 0,031 mM/l. Nous avons observé une baisse lente et régulière de l'excitabilité neuromusculaire (Diagramme XXV).

Les antihistaminiques paraissent agir dans le sens d'une imperméabilisation de la membrane aux mouvements ioniques : - diminution de la sensibilité à l'ion potassium (LECOMTE I950) - diminution de l'imbibition du muscle (HALPERN, REUSE I949), il est alors normal que la membrane ainsi stabilisée se dépolarise plus difficilement sous l'influence du stimulus électrique.

oooOooo

Nous pouvons constater que les substances étudiées dans le groupe dit repolarisant, modifient l'excitabilité de façon relativement homogène.

Nous avons rassemblé dans un tableau, quelques propriétés de ces substances :

	Action sur la résistance de la membrane	Action sur la perméabilité aux ions		Action sur la chronaxie musculaire	Action sur l'excitabilité	
		Sodium	Potassium		Neuromusculaire	Musculaire
Ca	↗	↘	↘	↘	↘	↘
Mg	↗			↘	↘	↘
Ba	↗	↗	↘	↘	↗ ↘	↗ ↘
Gallamine		↘		0	↘	0
Esérine				0	↘	# ↘
Cocaïne		↘	↘		↘	
Mépyramine			↘		↘	

TABLEAU V

Il apparaît d'après ce tableau que les dérivés de ce groupe diminuent la perméabilité de la membrane, et entravent le passage des ions soit par augmentation de la résistance, soit par combinaison des substances avec les récepteurs de la membrane ce qui forme un obstacle mécanique à la pénétration.

De ce fait, la résistance de la membrane à la dépolarisation est une conséquence de la baisse de perméabilité ; on est passé de l'état d'équilibre caractéristique de l'excitabilité normale à un état stabilisé de la membrane.

L'étude de la chronaxie seule ne donne pas de renseignements facilement interprétables; en effet nous avons observé souvent une baisse de celle-ci; il est donc une fois de plus démontré que les variations de la chronaxie ne peuvent être considérées comme inverses de celles de l'excitabilité.

C) Essai d'antagonisme entre diverses substances dépolarisantes ou repolarisantes.

Nous avons vu dans les deux premiers chapitres que l'on peut admettre en première approximation que les substances dépolarisantes augmentent puis abaissent l'excitabilité, alors que les substances repolarisantes l'abaissent sans préalable; on sait que cela correspond à des modifications opposées des caractéristiques de la membrane : résistance, perméabilité aux ions, combinaisons avec des récepteurs entraînant une modification de la structure membranaire.

Il est vraisemblable que plus on s'éloigne de l'équilibre réalisé par la membrane à l'état de repos, plus l'excitabilité est abaissée, et ceci quelque soit le sens du déplacement. Il reste à examiner si, l'excitabilité étant modifiée par suite d'un déplacement vis-à-vis de l'équilibre, dans un certain sens, on peut rétablir l'excitabilité de départ par un déplacement en sens inverse : c'est-à-dire que si l'excitabilité est abaissée par un repolarisant, un dépolarisant pourra la faire croître de nouveau et vice-versa. Il est important d'autre part, de savoir si seule la modification de polarisation est en cause ou si elle n'est encore une fois que la conséquence de changements survenus dans les propriétés fondamentales de la membrane.

Nous avons le plus souvent mesuré uniquement l'excitabilité neuromusculaire afin de pouvoir examiner les antagonismes entre des substances agissant en des points différents de l'axe neuromusculaire.

1) Antagonisme entre Succinylcholine et Gallamine

Ces deux substances agissent surtout sur la plaque motrice par fixation sur les récepteurs spécifiques : c'est donc à ce niveau que va se situer l'antagonisme.

Dans un premier cas, nous avons fait agir successivement la Succinylcholine à la concentration 10^{-6}, puis la Gallamine à la concentration 10^{-5} et enfin la succinylcholine 10^{-5} (Diagramme XXVI).

Nous avons observé en premier lieu une hausse d'excitabilité par action de la succinylcholine 10^{-6} puis une baisse rapide sous l'influence de la Gallamine 10^{-5}; notons (Diagramme XXI) que la différence entre l'excitabilité de départ et celle mesurée après Gallamine 10^{-5} est sensiblement la même que l'on ait fait agir ou non au préalable la succinylcholine 10^{-6}; ceci prouve que le flaxédil 10^{-5} a d'abord rétabli l'équilibre déplacé par le dépolarisant à dose faible, avant d'agir pour son propre compte sur la membrane.

Mais le point le plus important est celui-ci : une fois l'excitabilité déprimée par la Gallamine 10^{-5}, la succinylcholine à la dose 10^{-5} est capable de faire croître à nouveau cette excitabilité alors qu'une telle concentration utilisée seule provoque un blocage.

Nous avons soumis d'autre part la préparation neuromusculaire à l'action de la succinylcholine 10^{-5} puis de la Gallamine 10^{-5} (Diagramme XXVII).

Ici l'effet observé est inverse : la succinylcholine 10^{-5} provoque l'effondrement de l'excitabilité, laquelle est restaurée par la gallamine à la dose 10^{-5} normalement paralysante. Dans les deux cas le phénomène est obtenu par simple effet de masse.

Nous avons noté en étudiant l'effet de la succinylcholine que lors de son action prolongée, la membrane se repolariserait alors que le blocage persiste ; si tel avait été le cas dans nos essais, la Gallamine aurait intensifié le phénomène au lieu de le contrecarrer; on peut penser soit que la dose de succinylcholine utilisée n'était pas assez forte pour passer au blocage non dépolarisant, soit que l'adjonction de Gallamine est intervenue avant cette inversion de polarisation.

C'est donc le retour à l'équilibre qui importe pour que l'excitabilité de départ soit rétablie, c'est-à-dire pour que les mouvements ioniques redeviennent normaux. Ainsi apparaît donc, nous l'avons déjà souligné, l'importance de

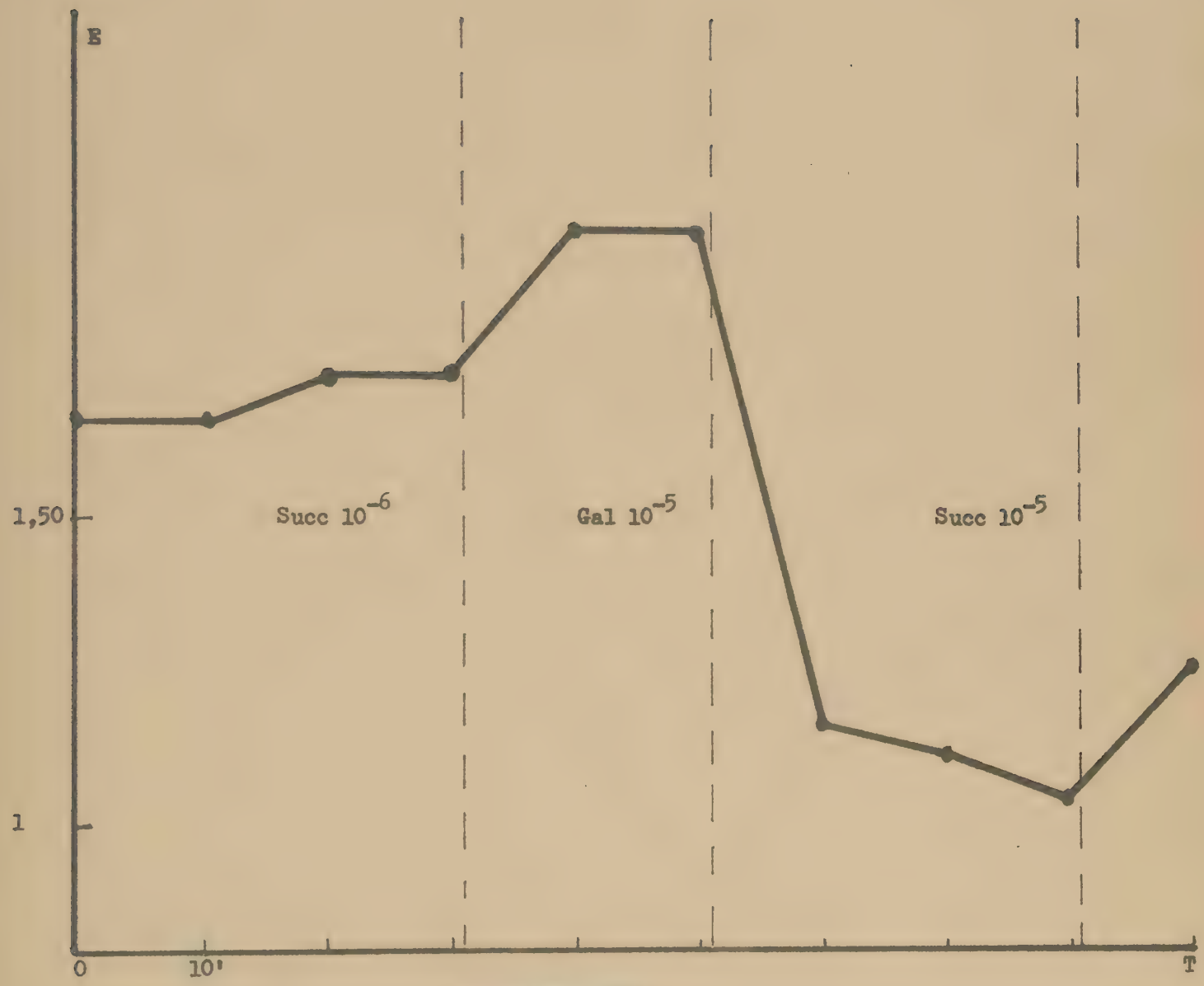


DIAGRAMME XXVI

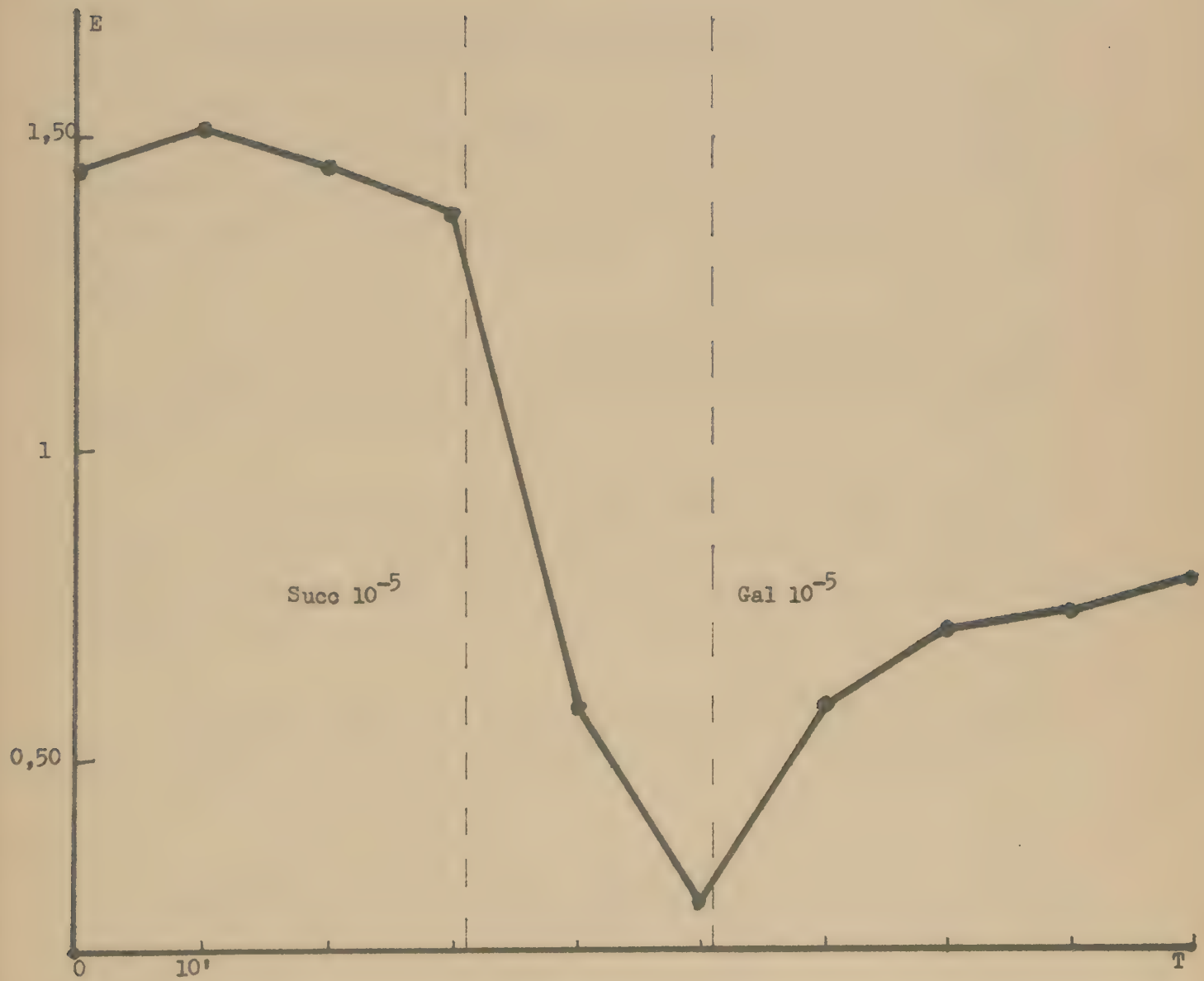


DIAGRAMME XXVII

"l'état antérieur" de la structure sur laquelle est menée à agir une substance donnée. Ceci explique que des substances paralysantes puissent se comporter comme des excitants parce qu'ils font réapparaître l'irritabilité.

2) Antagonisme entre succinylcholine et calcium :

Succinylcholine et calcium peuvent exercer un effet antagoniste aussi bien au niveau de la plaque motrice que du muscle. Nous avons fait agir sur la préparation neuromusculaire la succinylcholine à la concentration 10^{-5} et l'ion Ca^{++} sous forme de chlorure à une concentration IO fois supérieure à la normale.

Dans un premier cas (Diagramme XXVIII) après avoir abaissé l'excitabilité par la succinylcholine, on augmente la concentration en calcium et on assiste à une faible remontée de l'excitabilité.

Nous avons mentionné qu'une hypothèse attribue la cause du blocage prolongé par la succinylcholine à la réduction du taux en ions calcium. Ainsi, le calcium en augmentant le potentiel de membrane et le taux d'ions calcium, rétablit l'équilibre et fait monter l'excitabilité.

Dans un deuxième cas (Diagramme XXIX) la préparation traitée d'abord par le calcium subit une baisse d'excitabilité; à ce moment la succinylcholine provoque une remontée puis une baisse secondaire de l'excitabilité.

La forte dose de succinylcholine en abaissant le potentiel de membrane et en réduisant le taux en ions calcium rétablit l'équilibre et fait monter l'excitabilité, puis le potentiel de membrane baissant toujours, l'excitabilité baisse à nouveau.

3) Antagonisme entre potassium et gallamine

Potassium et Gallamine sont à même d'agir comme antagonistes l'un de l'autre au niveau de la plaque motrice.

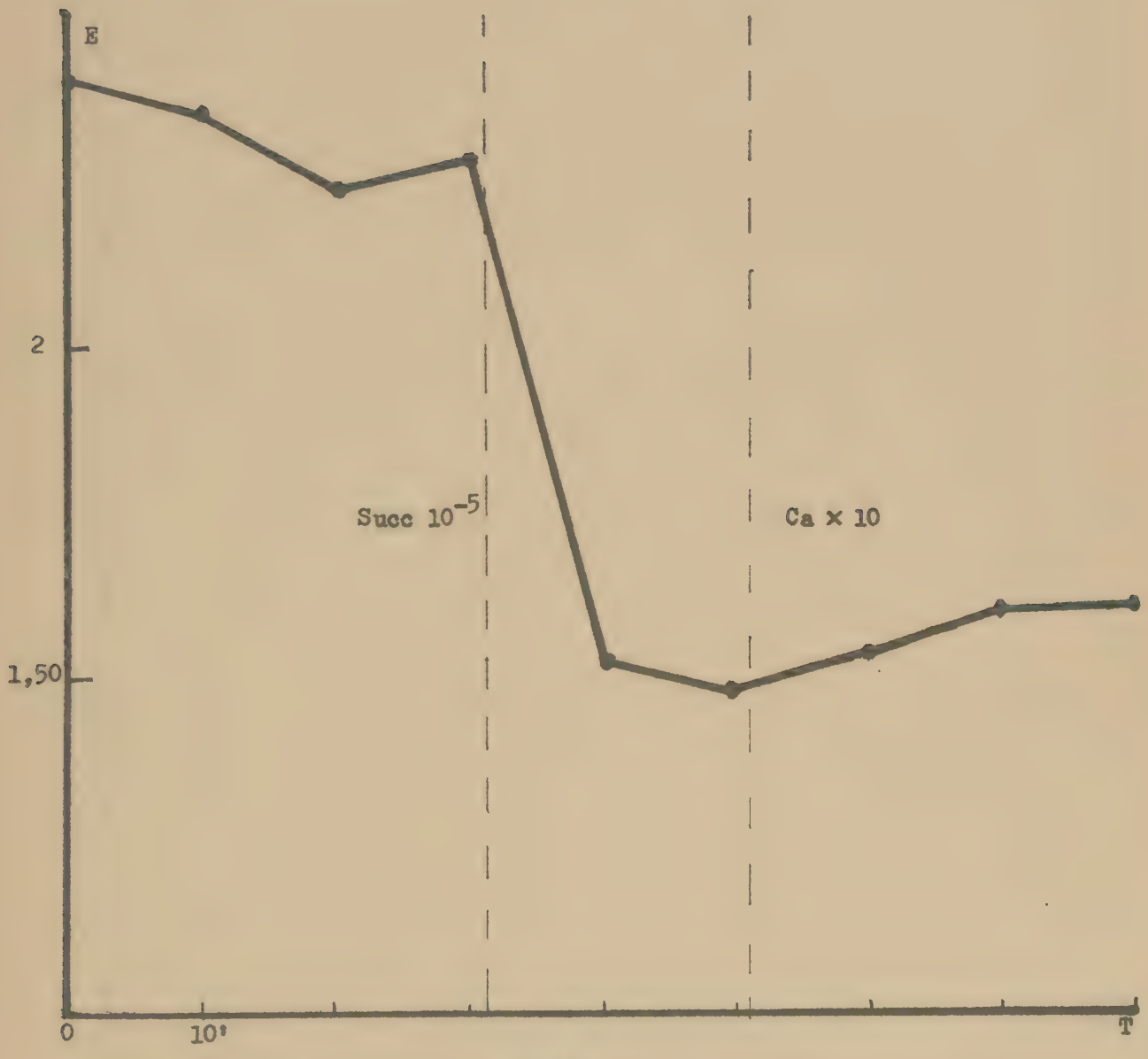


DIAGRAMME XXVIII

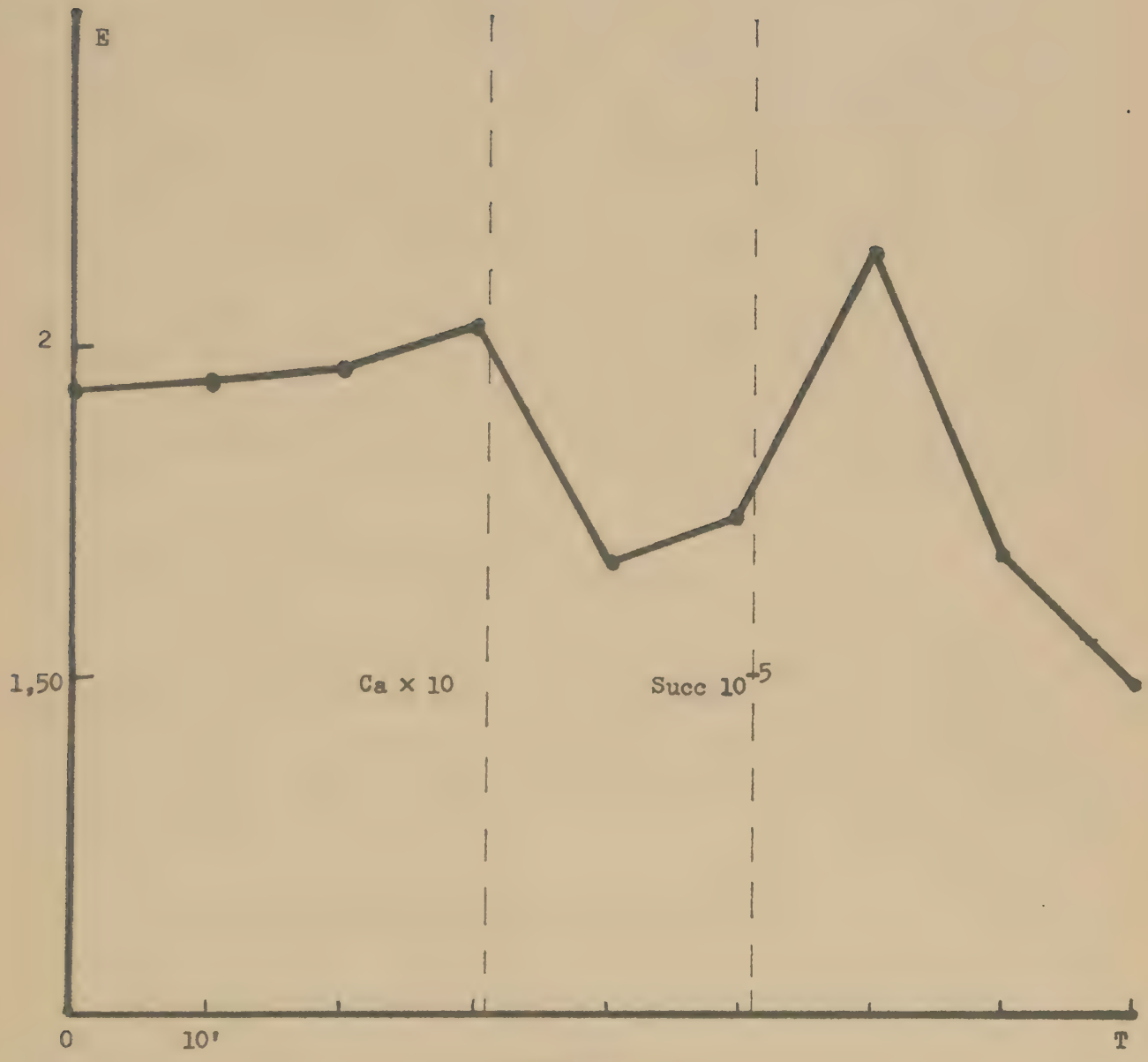


DIAGRAMME XXIX

Nous avons fait agir l'ion potassium à la concentration triple de la normale, puis la Gallamine à la concentration 10^{-5} (Diagramme XXX). L'ion potassium provoque une hausse infime de l'excitabilité puis la Gallamine abaisse fortement l'excitabilité de la même façon que lorsqu'elle agit seule (Diagramme XXI). Ainsi contrairement à certains auteurs (QUILLIAM, TAYLOR 1947), (HAZARD et Coll. 1952) nous n'avons pas vu le potassium exercer une action antagoniste vis-à-vis des curarimétiques, il est vraisemblable que la dépolarisation exercée par cette faible dose de potassium est trop peu importante pour contrebalancer l'effet de la Gallamine qui entrave les échanges ioniques. Et comme une dose plus forte abaisserait elle-même l'excitabilité, il n'est pas possible de mettre en évidence un antagonisme qui existe cependant sur le plan ionique et électrique.

Les essais d'antagonisme que nous avons rapportés concernent des substances appartenant chacune à un groupe différent : dépolarisant et repolarisant. Nous avons cherché ensuite si deux substances du même groupe mais possédant par ailleurs des propriétés différentes pourraient manifester un antagonisme.

4) Antagonisme entre calcium et magnésium

Les ions calcium et magnesium sont tous deux des repolarisants mais qui présentent une action opposée en ce qui concerne la quantité de médiateur libéré au niveau de la plaque motrice. Nous avons utilisé l'ion magnésium à la concentration de 1 mg/ml : 10 mM/l et l'ion calcium à une concentration égale à 5 fois la normale.

a) Excitabilité neuromusculaire (Diagramme XXXI) :

Nous avons obtenu sous l'influence de l'ion magnésium une baisse immédiate de l'excitabilité; l'adjonction ultérieure de calcium n'a modifié en rien l'état de la préparation.

b) Excitabilité musculaire :

Nous avons opéré de même et là encore l'excitabilité abaissée par le magnésium n'est pas modifiée ensuite par le calcium. En ce qui concerne la

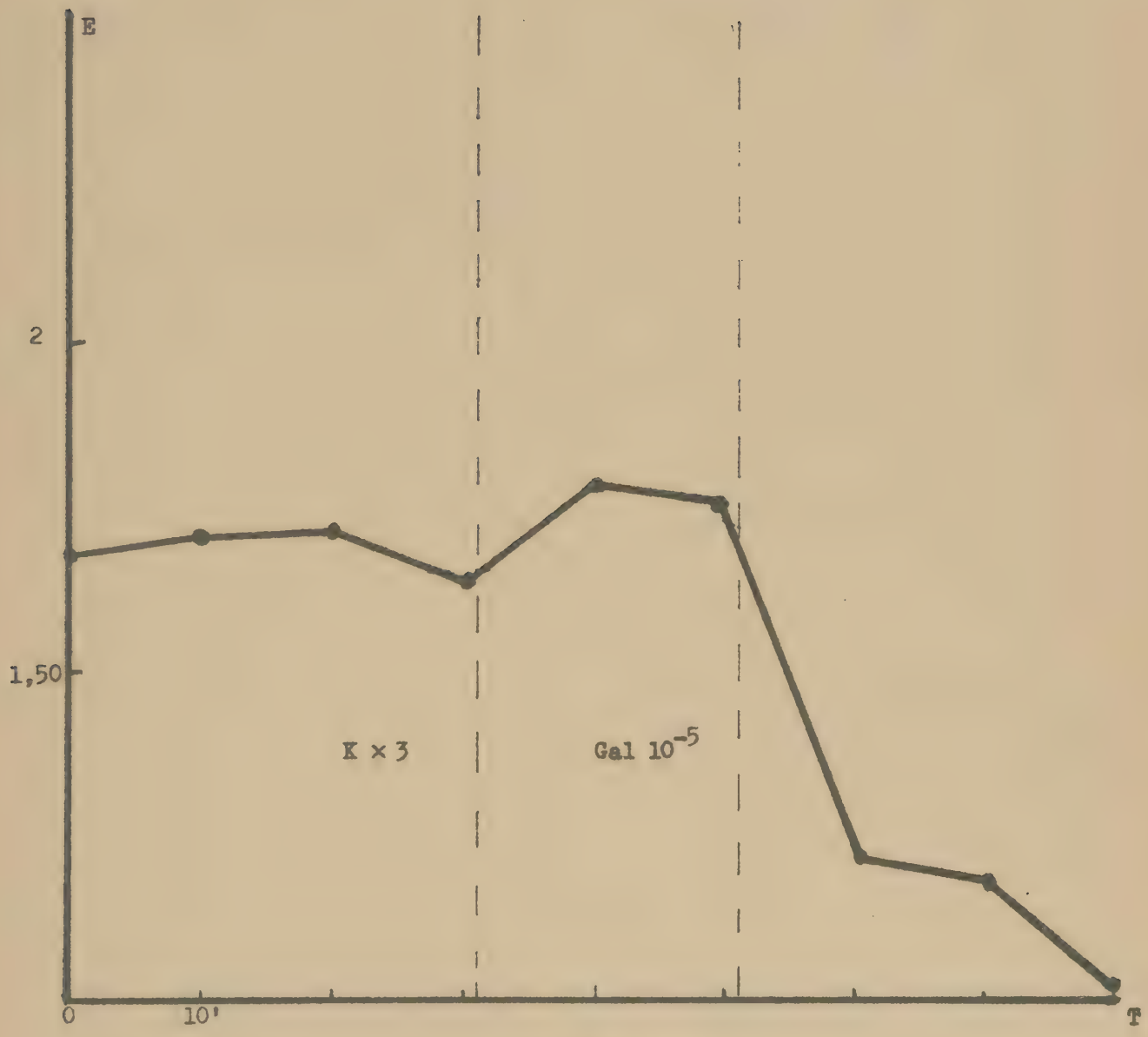


DIAGRAMME XXX

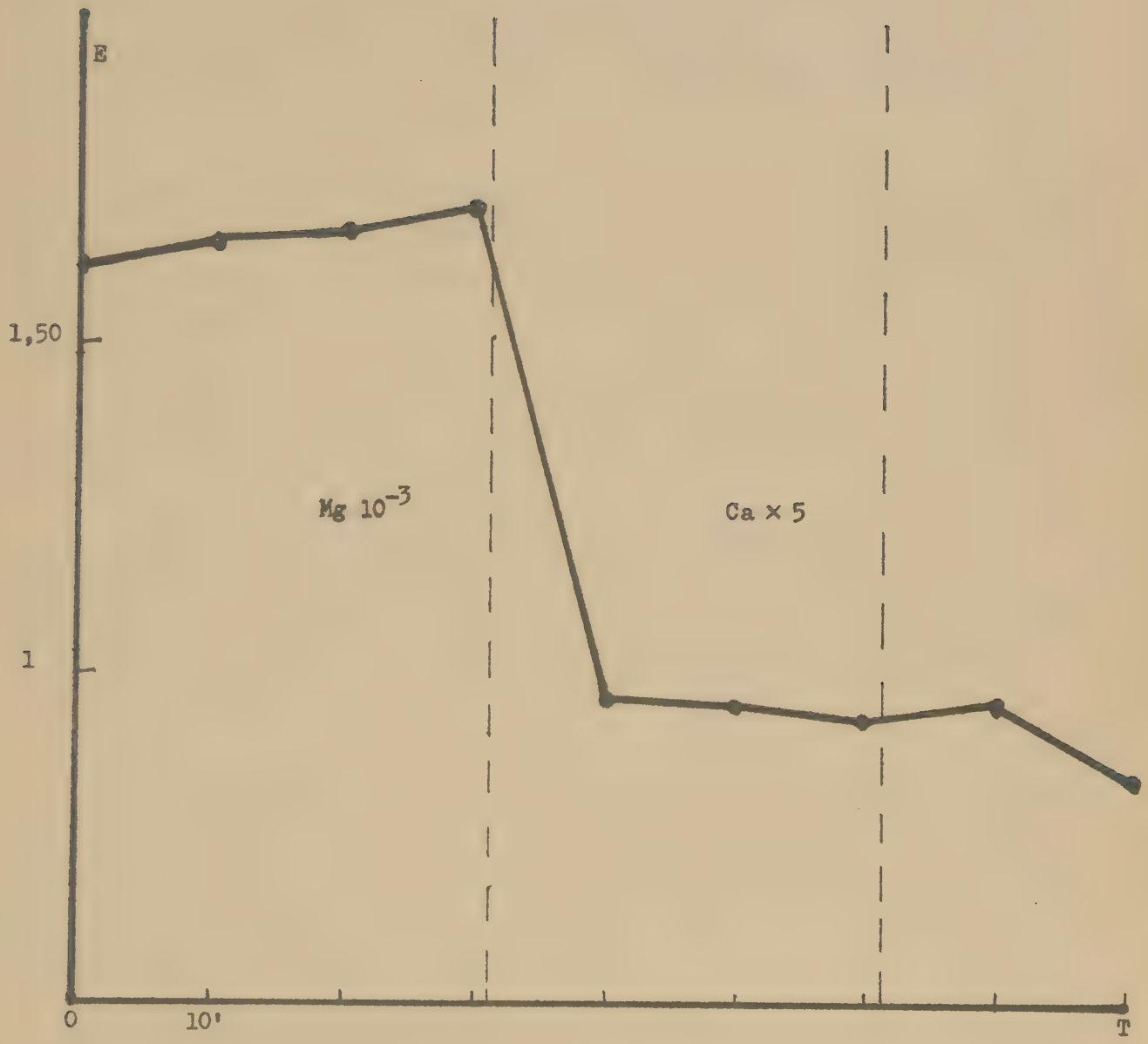


DIAGRAMME XXXI

chronaxie, elle est abaissée par le Magnésium puis le calcium provoque une baisse supplémentaire (Diagramme XXXII).

Ainsi l'antagonisme au niveau de la plaque motrice n'entraîne pas un effet opposé sur l'excitabilité, alors qu'on pourrait s'y attendre tout au moins pour l'excitabilité neuromusculaire. Il apparaît donc que l'effet stabilisant exercé au niveau de la membrane par ces deux ions repolarisants domine leur action sur l'excitabilité.

Quant à la chronaxie il semble que chacun des ions ait agi sur elle comme s'il était seul; ceci tend bien à prouver que la modification de chronaxie est une des caractéristiques de l'activité d'une substance et ceci quel que soit l'état antérieur du tissu.

L'étude de ces quelques essais d'antagonisme permet un certain nombre de constatations :

- il est possible d'observer un antagonisme entre dépolarisants et repolarisants, mais cet antagonisme peut se manifester dans un domaine ionique ou électrique sans se traduire par des variations d'excitabilité; ceci est logique puisque nous avons vu que l'excitabilité ne varie qu'approximativement avec le degré de polarisation.

- Deux substances ayant le même type d'effet sur la membrane ne présenteraient probablement pas d'antagonisme, ou tout au moins pas de façon durable; c'est ainsi par exemple que le Baryum bien qu'apparemment antagoniste du Calcium en début d'action agit ensuite de la même façon que lui, puisqu'il déplace l'équilibre dans le même sens.

- La notion d'équilibre correspondant à l'état de repos d'une structure excitable paraît bien établie; on peut obtenir un effet identique, abaissement d'excitabilité, par un déplacement opposé et rétablir l'équilibre donc l'optimum au moyen de substances à effet inverse.

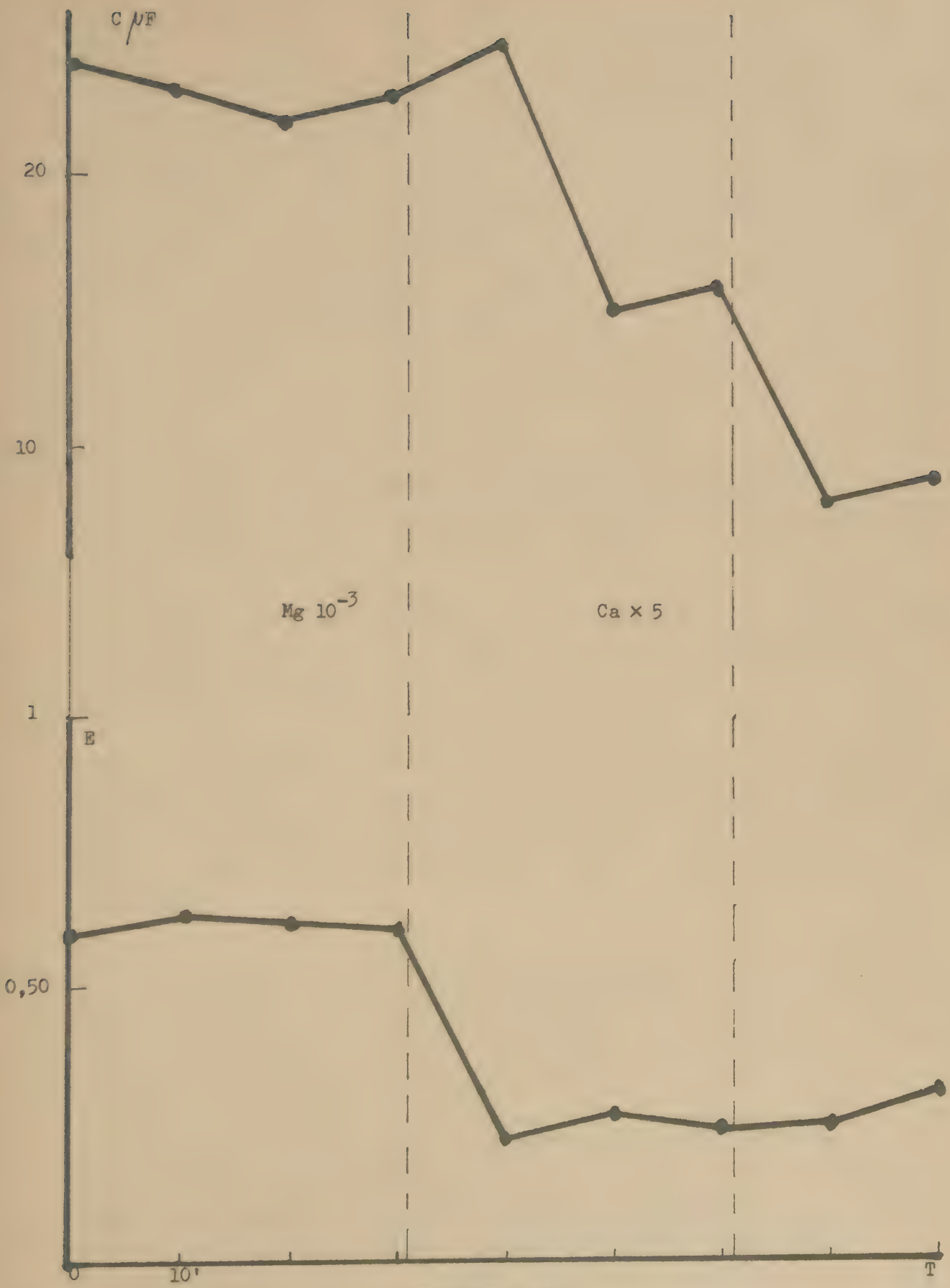


DIAGRAMME XXXII

CONCLUSIONS GENERALES

Au cours du travail que nous venons d'exposer, nous avons été amenés à préciser les raisons de notre choix d'une expression de l'excitabilité neuro-musculaire ou musculaire.

Nous avons vu en premier lieu que le caractère d'irritabilité est inhérent à la matière vivante et que seul l'aspect quantitatif de ce caractère peut recevoir le nom d'excitabilité.

L'excitabilité doit donc être une grandeur mesurable : nous avons pu constater au cours de notre étude bibliographique que loin d'être codifiée, la façon de mesurer et d'exprimer l'excitabilité est éminemment variable et que les divers auteurs ont fait et font encore appel, pour définir ce terme à des notions bien différentes.

Nous avons repris la conception de LASSALLE, déjà adoptée par REGNIER et QUEVAUVILLER pour le nerf, conception qui tient compte, dans la situation électrique, du facteur temps et du facteur intensité, en les faisant intervenir dans l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation. L'excitabilité est ainsi exprimée par l'inverse de cette énergie.

Nous avons ensuite examiné les rapports de l'excitabilité avec le potentiel de membrane : la nature ionique de ce potentiel paraît bien établie; elle confère à la membrane des propriétés électriques qui déterminent plus ou moins directement les caractères du stimulus capable de produire l'excitation.

Nous avons recherché s'il est possible de comparer les variations de l'excitabilité à celle de la polarisation sous une influence électrique ou chimique.

Dans ce but nous avons passé en revue les différents éléments qui constituent le complexe neuro-musculaire sur lequel a porté notre étude, et nous avons exposé les méthodes qui permettent, d'après nous, une stimulation spécifique.

Dans l'exposé de nos travaux personnels, nous avons dans un premier temps vérifié chez la grenouille in situ que la chronaxie demeure relativement constante lorsque l'on modifie les conditions expérimentales; nous avons pu noter par contre que la rhéobase est étroitement assujettie aux conditions opératoires et qu'il convient, dans toutes les méthodes qui font appel à celle-ci, de fixer rigoureusement ces conditions, ce que nous avons fait :

Nous avons précisé successivement :

- la nature de notre appareillage
- la composition de notre liquide physiologique
- les conditions de pH et de température
- la technique de montage des préparations
- la technique des mesures
- l'étude statistique des résultats.

Nous avons alors exposé les résultats obtenus en faisant agir sur nos préparations neuro-musculaires et musculaires des substances dépolarisantes, repolarisantes et en opposant les unes aux autres, certaines de ces substances.

Nous avons ainsi expérimenté dans le groupe des substances dépolarisantes :

- l'ion potassium
- l'acétylcholine
- la prostigmine :anticholinestérasique dépolarisant
- la succinylcholine et le décamethonium (curarisants acétylcholinomimétiques)

- la vératrine.

Dans le groupe des substances repolarisantes :

- l'ion calcium
- l'ion magnésium
- l'ion baryum
- le triiodoéthylate de gallamine : curarisant acétylcholinolytique
- l'ésérine : anticholinestérasique non dépolarisant
- la cocaïne : anesthésique local
- la mépyramine : antihistaminique.

En ce qui concerne la chronaxie musculaire, il nous apparaît qu'elle constitue bien une canctéristique du tissu excitable, mais :

- comme il a été vu pour le nerf, on ne peut déduire des variations de chronaxie musculaire, les variations d'excitabilité du muscle puisque par exemple le potassium et le magnésium qui agissent de façon opposée sur l'excitabilité abaissent tous deux la chronaxie. Nous pouvons d'ailleurs noter que le plus souvent on assiste à une baisse de chronaxie.

- Si l'on peut apprécier le degré d'action d'une substance donnée par les variations de chronaxie, et comparer ainsi différentes doses de cette même substance, on ne peut que difficilement comparer deux corps distincts au moyen de leur action sur la chronaxie.

Quant aux variations de l'excitabilité neuro-musculaire ou musculaire en relation avec les modifications du potentiel de membrane, il semble établi que ces dernières sont un reflet des transformations de la membrane du point de vue de la structure, de la résistance électrique, de la perméabilité aux mouvements ioniques et que les produits qui agissent sur le potentiel de repos affectent la stabilité de la membrane.

C'est finalement sous cet angle que le problème doit être envisagé : les substances dépolarisantes diminuent la stabilité de la membrane :

- soit en modifiant l'équilibre ionique :

  • augmentation du rapport $\frac{Ke}{Ki}$: potassium

  • sensibilisation de la membrane à l'effet du potassium : vératrine.

- soit en modifiant la structure de la membrane par combinaison avec des récepteurs spécifiques : acétylcholine, acétylcholinomimétiques.

Cette diminution de stabilité facilite la production ou la propagation du potentiel d'action; ceci correspond à l'augmentation d'excitabilité observée avec la majorité des substances dépolarisantes étudiées en début d'action ou à faible dose.

Mais d'autre part, augmentant en quelque sorte l'énergie cinétique, les dépolarisants peuvent entraîner l'épuisement ionique de la cellule et abaisser ainsi l'excitabilité; c'est ce que nous avons constaté, d'emblée avec la vératrine et à forte dose ou par contact prolongé avec la plupart des autres corps.

Les substances repolarisantes, elles, augmentent la stabilité de la membrane (ceci s'accompagne soit d'une hausse du potentiel de repos : c'est le cas du calcium dans certaines conditions, soit le plus souvent d'une résistance à l'éffet des agents dépolarisants). Elles procèdent selon des mécanismes variables

- augmentation de la résistance électrique de la membrane : ions alcalino terreux.

- combinaisons avec des récepteurs spécifiques et formation d'un obstacle aux mouvements ioniques ; pachycurares, ésérine, anesthésiques locaux.

Nous avons observé de façon à peu près constante que cette augmentation de stabilité va de pair avec une baisse de l'excitabilité.

Ainsi en première approximation, on peut admettre que les médicaments dépolarisants augmentent d'abord l'excitabilité avant de l'abaisser, alors que les médicaments repolarisants l'abaissent tout de suite.

Cependant les exceptions à cette assertion ne sont pas rares : vératrine, baryum; nous avons pu voir d'autre part que pour agir sur l'excitabilité une substance doit présenter certains caractères de stabilité, de faculté de pénétration ou de combinaison avec les récepteurs de la membrane.

Le point qui nous paraît capital est le suivant : les dépolarisants et les repolarisants sont tous capables de produire une baisse d'excitabilité bien qu'ils possèdent des propriétés opposées. Il semble donc que la membrane excitable au repos se trouve dans un état d'équilibre caractérisé par l'excitabilité normale et que l'on peut s'éloigner de cet état d'équilibre dans un sens ou dans l'autre.

Dans ce cas si l'on a rompu l'équilibre par action d'une substance, on doit pouvoir le rétablir en utilisant un produit qui possède des propriétés opposées. C'est ce que nous avons recherché en pratiquant quelques essais d'antagonisme entre dépolarisants et repolarisants; c'est ainsi que nous avons opposé :

- la succinylcholine au triiodo éthylate de gallamine
- la succinylcholine au calcium
- le potassium au triiodo éthylate de gallamine.

Dans les deux premiers cas nous avons vérifié que lorsque l'excitabilité est abaissée par un dépolarisant, un repolarisant peut faire réapparaître l'irritabilité et vice-versa.

Dans le dernier cas nous avons constaté que l'antagonisme qui peut se manifester du point de vue ionique ou électrique n'apparaît pas en ce qui concerne l'excitabilité.

Nous avons enfin opposé deux substances appartenant au même groupe : deux repolarisants : calcium et magnésium qui malgré certaines propriétés opposées n'ont pas manifesté d'antagonisme car ils affectent de la même façon la stabilité de la membrane.

Ces antagonismes nous ont montré que "l'état antérieur" de la cellule est capital puisqu'il peut orienter différemment l'action d'une substance.

Il faut donc, lorsque l'on fait agir un produit sur une structure excitable, être au fait des modifications que celle-ci a pu subir auparavant.

En définitive, notre travail a permis de vérifier que l'excitabilité normale correspond à un équilibre labile, lequel rend possible les échanges ioniques, métaboliques ou électriques entre la cellule et le milieu extérieur. Que cet équilibre soit déplacé dans un sens ou dans l'autre et c'est toute la réactivité de la cellule qui est modifiée; il est donc difficile de classer de façon absolue un produit d'après son effet sur l'excitabilité puisque cet effet dépend non seulement des propriétés, des polarités de la substance considérée, mais encore de l'état de la structure soumise à l'excitation.

Cependant lorsqu'on veut connaître, dans des conditions expérimentales bien précisées, l'activité relative de substances du même groupe, c'est-à-dire qui rompent l'équilibre dans le même sens, il apparaît que la notion d'excitabilité, qui fait appel à l'inverse de l'énergie nécessaire pour stimuler, est la plus satisfaisante pour la raison. Elle le serait certainement aussi dans les résultats expérimentaux si l'on pouvait stimuler directement l'élément excitable. Malheureusement nous ne pouvons que stimuler indirectement l'élément excitable ce qui fait que nous n'avons jamais la certitude de l'invariabilité absolue des conditions expérimentales. C'est pourquoi la chronaxie, qui ne peut pas nous renseigner sur le sens des modifications de l'excitabilité, garde quand même une certaine valeur comme témoin de l'équilibre réactionnel de la cellule puisque nous savons qu'un changement de sa valeur est indépendant, dans une large mesure, des conditions d'expériences. Ainsi la notion de chronaxie qui ne méritait sans doute pas l'engouement dont elle fut l'objet ne mérite certainement pas plus la désuétude actuelle. Quant au terme d'excitabilité, il ne peut être utilisé qu'avec

prudence, quand on a bien précisé ce qu'il représente, sous peine de créer, en pharmacologie notamment, la plus grande confusion.

B I B L I O G R A P H I E

1) ADRIAN R.A.

The effect of internal and external K concentration of the membrane potential of the frog muscle.
J. Physiol. I956, 133, 631

2) ADRIAN R.A. et FREYGANG W.A.

The potassium and chloride conductance of frog muscle membrane.
J. Physiol. I962, 163, 61.

3) ANDÔ T.

J. Physiol. Soc. Jap. I952, 14, 1 (d'après SUZUKI M.)

4) AXELSSON J. et THESLEFF S.

A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle.
J. Physiol. I959, 147, 178

5) BENOIT P. et BEAUVALLET M.

Effets comparés de l'Acétylcholine et du courant constant sur le muscle strié. Action du froid et de l'ion calcium.
C.R. Soc. Biol. I939, 131, 1247

6) BERNSTEIN J.

Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme.
Pflügers Arch. I902, 92, 521

7) BOURNE G.H.

The structure and function of muscle.
Acad. Press. Ed. New-York, Londres, I960, tome II, p. 303

8) BOUYARD P.

Aspects pharmacologiques du muscle cardiaque et du muscle strié.
Actualités pharmacologiques, 14è série, p. 25, Masson éditeur, Paris I96I.

9) BRECHT K.

Problèmes actuels concernant le couplage entre excitation et contraction de la fibre musculaire striée.
Biologie Médicale, I962, LI N° 5, 1.

10) BRESSE G.

Morphologie et physiologie animale
Larousse Ed. Paris I953.

11) BROSTEANU R. et BROSTEANU R.E.

The action of K on neuromuscular excitability
Communicat. Acad. Rep. Pop. Roumaine, I952, 2, 175

12) BRÜCKE E.

Ueber die Reizung der Bewegungsnerven durch electrische Ströme
Sitz derk. Akad. d. Wissensch.
Wien Math. Natur. Cl. 2° Abth I868, 58, 451

13) BUCHTAL F. et LINDHARD J.

Direct application of acetylcholine to motor end plates of voluntary muscle fibres.
J. Physiol. I937, 90, 82 P.

14) BUCHTAL F. et LIDHARD J.

The physiology of striated muscle fibre
Kongelige Danske Videnск Selskab. Biol. Meddel. I939, 14, 3

15) BULLOCK T.A., GRUNDFEST A., NACHMANSON D., et ROTHENBERG N.A.

Generality of the role of acetylcholine in nerve and muscle conduction.
J. Neurophysiol. I947, 10, 11

16) BURNS B.D. et PATON N.D.M.

Depolarization of the motor end plate by decamethonium and acetylcholine
J. Physiol. I95I, 115, 41

17) CASTILLO J. Del et ENGBAEK L.

The nature of the neuro-muscular block produced by Mg.
J. Physiol. I954, 124, 370

18) CASTILLO J. Del et KATZ B.

A study of curare action with an electrical micro-method.
Proc. Roy. Soc. London, I957, B 146, 339

19) CASTILLO J. Del et KATZ B .

A comparaison of acetylcholine and stable depolarizing agents.
Proc. Roy. Soc. London 1957, B 146, 362.

20) CASTILLO J. Del et STARK L.

The effect of Ca ions on the motor e.p.p.
J. Physiol. I952, 116, 507.

21)CONDOURIS G.A.

A study on the mechanism of action of cocaïne on amphibian peripheral nerve.
J. Pharmacol. I96I, 131, 243.

22) COUTEAUX R.

Localization of cholinesterase at neuromuscular junctions.
Intern. Rev. Cytol. I955, 4, 335

23) CSAPÓ A. et SUZUKI T.

The effectiveness of the longitudinal field coupled with depolarization in activating frog twich muscles
J. Gen. Physiol. I958, 41, I083

24) CURTIS H.J. et COLE K.S.

Membrane resting and action potential from the squid giant axon.
J. Cell. Comp. Physiol. I942, 19, 135.

25) DESMEDT J.E.

Dégénérescence wallerienne du muscle
Arch. int. Physiol. I950, 58, 23

26) EBBECKE U.

Membranänderung und Nervenerregung - II Mitteilung - Über das Nervenschwirren bei Reizung sensibler Nerven.
Pflügers Arch. I922, 197, 482

27) ECCLES J.C. et Mac FARLANE W.V.

Actions of antichölinesterase on endplate potential of frog muscle.
J. Neurophysiol. I949, 12, 59

28) ENGELMANN V.

Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nerven Physiologie. I/Ueber die electrische Erregung der Ureter, mit Bemerkungen über die electrische Erregung in allgemein.
Pflüger. Arch I870, III, 247

29) ETZENSPERGER J.

Renforcement de la secousse musculaire par l'ion K. Etude myographique et électrophysiologique sur fibre unique de couturier de grenouille.
CR. Soc. Biol. I96I, 155, 831

30) ETZENSPERGER J. et GASCIOLLI A.M.

Action de la caféïne sur les contracturesde dépolarisation produites par le potassium sur le muscle strié de grenouille.
CR. Soc. Biol. I963, 157, 1776

31) FABRE PH.

Variations inverses de la rhéobase et de la chronaxie sur l'électrotonus en accord avec une théorie cinétique de l'excitabilité
CR. Soc. Biol. I932, I09, 942

32) FALK G. et GERARD R.W.

Effect of micro injected salts and A.T.P. on the membrane potential and mechanical response of the muscle
J. Cell. comp. Physiol. I954, 43, 393

33) FESSARD A.

Le rôle du potassium dans la transmission neuromusculaire.
Colloque international C.N.R.S. - Physiopathologie du potassium, Paris I954.

34) FESSARD A. et POSTERNAK J.

Les mécanismes élémentaires de la transmission synaptique.
J. Physiol. Paris, I950, 42, 319

35) FICK

Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritabelen Substanzen, I863, (Braunschweig, in-4°, 68 p).

36) FLECKENSTEIN A., HILLE H. et ADAM W.E.

Aufhebung der Kontraktur-Wirkung depolarisierender Katelektrotonica durch Repolarisation im Anelektrotonus. Die anode als Antagonist von Acetylcholin, Cholin, Nicotin, Veratrin, Kalium, und Rubidium-Salzen usw.
Pflügers Arch. I95I, 253, 264

37) FRANK G.B.

Effect of veratrin on muscle fibre membrane and on negative after potential
J. Neurophysiol. I958, 21, 263

38) FRANK G.B.

Increased sensitivity of and endplate region to its chemical mediator following denervation of another endplate region of the same cell.
Canadian J. of Biochem. I959, 37, 1239

39) FRANK K. et FUORTES M.G.F.

Excitation and conduction
Annual. Review of Physiol. I96I, 23, 357

40) GLEY E.

Traité élémentaire de Physiologie
Baillère Ed. Paris I942

41) GÖPFERT H. et SCHAEFFER H.

Über den direkt und indirekt erregten Aktionsstrom und die Funktion der motorischen Endplatte.
Pflügers Arch. I938, 239, 597

42) GROB D.

Neuromuscular pharmacology.
Ann. Rev. Pharmacology I96I, 1, 239

43) GRUNDFEST H.

Ionic mechanism in electrogenesis
Ann. N.Y. Acad. Sci. I96I, 94, 403

44) HALPERN B.N. et REUSE J.

Action des antihistaminiques de synthèse sur l'imbibition du muscle strié.
CR. Acad. Sci. I949, 228, 514

45) HAZARD P.

Précis de thérapeutique et de pharmacologie
Masson Edit. Paris I953

46) HAZARD R., CORTEGGIANI E., HAZARD J. et THUILLIER J.

Sur l'antagonisme entre le potassium et quelques curarisants naturels ou synthétiques (tubocurarine, gallamine, 336 HC, 3381 RP) renforcement par l'ion K de l'effet anti-curare de la néostigmine.
CR. Soc. Biol. I952, 146, 1020

47) HILL A.V.

Excitation and accomodation in nerve
Proc. Roy. Soc. London. I936, 119 B ., 305.

48) HODGKIN A.L.

The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle
Biol. Rev. I95I, 26, 338

49) HODGKIN A.L. et KATZ B.

The effect of sodium ion on the electrical activity of the giant axon of the squid.
J. Physiol. I949, 108, 37.

50) HODGKIN A.L. et KEYNES R.D.

The K permeability of a giant nerve fiber
J. Physiol. I955, 128, 61.

51) HODGKIN A.L. et HOROWICZ P.

The differential action of hypertonic solutions on the twitch and action potential of a muscle fiber
J. Physiol. I957, 136, 17 P.

52) HODGKIN A.L. et HOROWICZ P.

Influence of K^+ and Cl^- ions on membrane potential of single muscle fibers.
J. Physiol. I959, 148, 127.

53) HOORWEG L.

Ueber die elektrische Nervenerregung.
Pflügers Arch. I892, 52, 87

54) HUIDOBRO H.

Action of decamethonium on muscle fibres
Curare and curare like agents Symposium Rio de Janeiro
Elsevier Amsterdan I959, p. 399

55) JENERICK H.P. et GERARD R.W.

Potentiel de membrane et seuil de fibre musculaire unique.
J. Cell. Comp. Physiol. I953, 42, 79.

56) KATZ B.

Les constantes électriques de la membrane du muscle
Arch. Sc. Physiol. I949, 3, 285

57) KATZ B.

Caractère discontinu de la libération d'acétylcholine dans la plaque motrice.
Actualités neurophysiologiques; Ière série, Masson Ed. Paris I959, p. I83.

58) KEYNES R.D.

Transport actif d'ions dans le nerf et le muscle
Actualités neurophysiologiques; 3ème série, Masson Ed. Paris I962, p. 289.

59) KIEBEL G. et SANDOW A.

Effects of excitation, blocking drugs, and Na deficiency on the veratrine electrical response.
J. Pharmacol. I957, 121, 199.

60) VAN DER KLOOT W.G.

The effect of enzyme inhibitors on the resting potential and on the ion distribution of the sartorius muscle of the frog.
J. Gen. Physiol. I958, 41, 879

61) KOKETSU K. et KIMURA Y.

The resting potential and intracellular K of skeletal muscle in frogs
J. Cell. Comp. Physiol. I960, 55, 239.

62) KRAYER O. et ACHESON G.A.

The pharmacology of veratrum alkaloïds.
Physiol. Reviews, I946, 26, 383.

63) KRIES (VON)

Uber die Abhängigkeit der Erregungsvorgäne von der zeitlicher Verlauf der zur Reizung dienenden Elektrisitäts Bewegungen.
Arch. f. Physiol. I884, p. 337.

64) KUFFLER S.W.

Specific excitability of the end plate region in normal and denervated muscle.
J. Neurophysiol. I943, 6, 99.

65) KUFFLER S.W.

Ca on neuromuscular junction
J. Neurophysiol. I944, 7, I7

66) KUFFLER S.W.

Electric excitability of nerve muscle preparation
J. Neurophysiol. I945, 6, 77.

67) KUFFLER S.W.

Action of veratrin on nerve muscle preparation.
J. Neurophysiol. I945, 8, 113.

68) LABORIT A. et BRUE F.

Structure métabolique et fonction contractile.
Presse médicale, I962, 70, 19.

69) LABORIT A. et LABORIT G.

Excitabilité neuromusculaire et équilibre ionique.
Masson Ed. Paris I955.

70) LABORIT A., LETERRIER F. et BRUE F.

Structure et orientation des voies métaboliques des tissus cardiaques.
Presse Médicale I963, 71, 387

71) LAPICQUE L.

L'excitabilité en fonction du temps.
P.U.F. Ed. Paris I926

72) LAPICQUE L.

La chronaxie et ses applications physiologiques
Hermann Ed. Paris I938

73) LASSALLE H.

Sur une méthode d'évaluation de l'excitabilité neuromusculaire
Discussion théorique
CR. Soc. Biol. I928, 98, 273.

74) LECOMPTE J.

Antihistaminiques et sensibilité au potassium
Arch. intern. Pharmacodyn. I950, 82, 360

75) LEVY W.A.

L'acétylcholine et le blocage neuromusculaire
Anesthésie Analgésie Réanimation, I963, XX, n° 2, 472

76) LING G. et GERARD R.W.

Metabolism and membrane potential.
J. Cell. Comp. Physiol. I949, 34, 413

77) LING G. et GERARD R.W.

The normal membrane potential of frog sartorius fibers
J. Cell. Comp. Physiol. I949, 34, 382

78) LING G. et WOODBURY D.H.

Influence of température on membrane potential
J. Cell. Comp. Physiol. I949, 34, 407.

79) LORENTE de NO

A study of nerve physiology (vol. I et 2) Rockfeller Institue for Medical Research - N.Y. I947

80) LUCAS K.

The excitable substances of amphibian muscle
J. Physiol. I907, 36, 113.

81) MAMBRINI J. et BENOIT P.

Action du calcium sur la jonction neuromusculaire chez la grenouille
CR. Soc. Biol. 1964, 158, 1454.

82) MARX CH.

Le neurome
Kayser Physiologie, I963, II, p 1265, Paris.

83) MONNIER A.M.

L'excitation électrique des tissus
Hermann Ed., Paris I934.

84) MULLINS L.S.

The macromolecular properties of excitable membrane
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1961, 94, 390.

85) NASSONOV D.N. et ALECKSANDROV J.V.

Reaction of living matter to outside stimuli - Moscou - Leningrad
Acad. Sci. U.S.S.R. I940.

86) NACHMANSON D.

Rôle de l'acétylcholine dans l'activité nerveuse.
Actualités neurophysiologiques - 3ème série , Masson Ed. Paris 1961.
p. 299.

87) NACHMANSON D.

Facteurs chimiques contrôlant les mouvements ioniques pendant l'activité nerveuse.
Bull. Soc. Chim. Biol. I963, 45, 1, p. 29

88) NICHOLLS J.G.

The electrical properties of denervated skeletal muscles
J. Physiol. I956, 131, 1.

89) NISHI E., et OOEDA H.

Hyperpolarization of a neurone membrane by Ba^{++}.
Nature, I964, 204, 76I.

90) OFFNER J.

Stimulation with minimum power.
J. Neurophysiol. I946, 9, 387.

91) PATON W.D.H.

The pharmacology of decamethonium
Ann. N.Y. Acad. Sci. I95I 54, 347.

92) PEZARD A. et MAY R.M.

Terminaisons nerveuses du couturier et la question de sa partie aneurale.
CR. Soc. Biol. I937, 124, I08I.

93) PRAGLIN J.

The excitation of single striated muscle fibers.
J. Cell. Comp. Physiol. I954, 43, 311.

94) QUEVAUVILLER A.

Recherches sur l'excitabilité du nerf moteur au courant galvanique
Thèse doct. pharm. Jouves Ed. Paris I938.

95) QUEVAUVILLER A.

Anesthésiques locaux et excitabilité du nerf isolé.
Anesthésie - Analgésie - I95I, 8, 587.

96) QUEVAUVILLER A.

L'excitabilité en pharmacodynamie.
Produits pharmaceutiques - I959, 14, n° 5, p. 233.

97) QUEVAUVILLER A., LEVY J.C. et BATHELLIER C.

Courbes intensités-temps, chronaxie excitabilité.
Anesthésie, Analgésie, Réanimation, I96I, 18, n° 4, 616

98) QUILLIAM J.P. et TAYLOR D.B.

Antagonism between curare and the potassium ion.
Nature, I947, 160, 603.

99) RASHEVSKY N.

Mathematical biophysics. Physico. Mathematical foundations of Biology
DOVER N.Y., 3 ed. 2 vol. I960.

100) REGNIER J. et QUEVAUVILLER A.

Au sujet de quelques objections faites à l'évaluation de l'activité des anesthésiques locaux par la mesure de la chronaxie du nerf isolé.
Anesthésie Analgésie, I938, 4, I72.

101) VAN REMOORTERE E.

Action de l'atropinisation ou de la curarisation du muscle strié de grenouille sur l'hypersensibilité aux ions déterminée par la vératrine.
CR. Soc. Biol. I946, 140, 1175.

102) RIKER W.F.

Excitatory and anti-curare properties of acetylcholine and related quaternary ammonium compounds at the neuromuscular junction.
Pharmacol. Reviews, I953, 5, 1.

103) RIKER W.F., WERNER G., ROBERTS J. et KUPERMAN A.

The presynaptic element in neuromuscular transmission.
Ann. N.Y. Acad. Sci. I959, 81, 329.

104)- RIKER W.F. et WESCOE W.C.

Pharmacology of flaxedil.
Ann. N.Y. Acad. Sci. I95I, 54, 373

105)- ROSSIGNOL P.

Potentiel de membrane des muscles striés et contracture.
CR. Soc. Biol. I956, 150, n° 5, 874

106) RUSHTON W.A.A.

Excitable substances in the nerve muscle complexe.
J. Physiol. I950, 70, 317.

107) RUSHTON W.A.A.

Lapicque's Theory of curarization
J. Physiol. I933, 77, 337.

108) RUSHTON W.A.A.

The time factor in electrical excitation
Biol. Rev. I935, 10, I.

109) SANDOW A. et MANDEL R.

Effect of K and Rb on resting potential of muscle
J. Cell. Comp. Physiol. I95I, 38, 271.

110) SANDOW A., BRUST M. et ISAACSON A.

XXII Intern. Congr. Physiol. Leiden I962, Abstracts of Communications n° 903.

111) SHANES A.M.

Drug and ion effect in frog muscle.
J. Gen. Physiol. I950, 33, 729.

112) SHANES A.M.

Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells.
Pharmacol. Rev. I958, 10, 59.

113) SHANES A.M.

Couplage entre l'excitation et la contraction musculaire.
Actualités neurophysiologiques; 2ème série, Masson Ed. Paris I960, p. 313.

114) SIVADJIAN J.

Anesthésie et perméabilité.
Bull.Sci. Pharm. I933, 45, 292.

115) SOLLMANN T.

Action du baryum sur le muscle strié.
A manual of Pharmacology; Saunders Ed. London I957, p. 665.

116) SOLLMANN T.

Vératrine - Action sur le nerf et le muscle strié.
A manual of pharmacology , Saunders Ed. London I957, p. 680.

117) STEPHENSON W.K.

Membrane potential changes and ion movements in the frog sartorius muscle.
J. Cell. Comp. Physiol. I957, 50, 105.

118) SUGI Y.

J. Physiol. Soc. Jap. I936, 1, 331 (d'après SUZUKI M.)

119) SUZUKI M.

Modern Electrotherapy, Japan Soc. for Promotion of Science.
Tokyo I956.

120) TAKEUCHI A. et TAKEUCHI N.

On the permeability of the endplate during action of transmitters.
J. Physiol. I960, 154, 52.

121) TAKEUCHI N.

Effects of Ca on the conductance change of the endplate membrane during the action of transmitter.
J. Physiol. I963, 167, 141.

122) TAUC L.

Potentiel de repos de la fibre musculaire soumise à l'action de diverses substances toxiques.
CR. Soc. Biol. I952, I46, I666.

123) THESLEFF S.

Neuromuscular block caused by acetylcholine
Nature, I955, 175, 594.

124) THESLEFF S.

A further analysis of the neuromuscular block caused by acetylcholine
Acta Physiol. Scand. I956, 37, 330.

125) THESLEFF S.

Nervous central of chemosensitivity in muscle.
Ann. N.Y. Acad. Sci. I96I, 94, 535.

126) UNGAR G.

Excitation
Charles C. Thomas, Springfield I963.

127) WASER P.G.

Les récepteurs cholinergiques
Actualités pharmacologiques; I6ème série, Masson Ed. Paris I963, p. I69.

128) WASER P.G.

Curares and cholinergic receptors in the motor endplate.
Curares and curare like agents.
Symposium Rio de Janeiro, Elsevier Amsterdam I959.

129) WEBER B.

Excitabilité, métabolisme, échanges ioniques.
Supplément à Agressologie I960, n° 3.

130) WEISS G.

Recherche sur l'excitation des nerfs par les courants de très courtes durées.
CR. Soc. Biol. I90I, 53, 253.

131) WERMAN R.

Electric inexcitability of the synaptic membrane in the frog skeletal muscle fibre.
Nature, I960, 188, 149.

132) WERMAN R., Mc CANN, F.V. et GRUNDFEST H.

Graded and all-or-none electrogenesis in arthropod muscle.
J. Gen. Physiol. I96I, 44, 979.

133) WERMAN R. et GRUNDFEST H.

The effect of alkali earth and omnium ions on lobster muscle fibers.
J. Gen. Physiol. I96I, 44, 997.

134) WHITTAM R. et GUINNEBAULT N.

The effect of blocking electrical activity on the efflux of K for electroplax.
Biochim. Biophysic. Acta I960, 45, 336.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90